

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平5-140142

(43) 公開日 平成5年(1993)6月8日

(51) Int.Cl. ⁵	識別記号	庁内整理番号	F I	技術表示箇所
C 0 7 D 307/81				
A 6 1 K 31/34	A B N	7252-4C		
31/415	A B F	7252-4C		
31/44	A D N	7252-4C		
31/445	A B G	7252-4C		

審査請求 未請求 請求項の数 7 (全 27 頁) 最終頁に続く

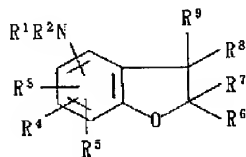
(21) 出願番号	特願平3-282880	(71) 出願人	000002934 武田薬品工業株式会社 大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1号
(22) 出願日	平成3年(1991)10月29日	(72) 発明者	青野 哲也 京都府長岡京市高台3丁目7番地の4
(31) 優先権主張番号	特願平2-298650	(72) 発明者	大川 滋紀 大阪府高槻市真上町6丁目45番20号
(32) 優先日	平2(1990)11月1日	(72) 発明者	土居 孝行 大阪府和泉市鶴山台1丁目10番25号
(33) 優先権主張国	日本 (J P)	(74) 代理人	弁理士 青山 葆 (外1名)
(31) 優先権主張番号	特願平3-245667		
(32) 優先日	平3(1991)9月25日		
(33) 優先権主張国	日本 (J P)		

(54) 【発明の名称】 アミノクマラン誘導体

(57) 【要約】 (修正有)

【構成】 一般式の化合物、その塩およびそれらの製造法、ならびにそれを有効成分とする過酸化脂質生成抑制剤。

【化1】



〔式中、 R^1 および R^2 は、H、アシル基、アルコキシカルボニル基、脂肪族基または芳香環基を、 R^3 、 R^4 および R^5 は、(アシル化)水酸基、アミノ基、アルコキシ基または脂肪族基であるか、または R^3 、 R^4 および R^5 のうち二つが炭素同素環を形成していてもよく、 R^6 および R^7 は、脂肪族基であり、しかも、 R^6 および R^7 のうち少なくとも一つは α 位がメチレン基であり、 R^8 および R^9 は、水素原子またはそれぞれ脂肪族基または芳香環基を示す〕

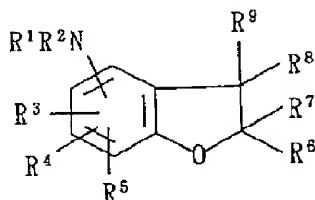
【効果】 過酸化脂質生成抑制作用ならびにリポキシゲナーゼおよび HHT の生成阻害・抑制作用を有しており、循環器系疾患、炎症、アレルギー疾患等の治療・予防用医薬として有用である。

1

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式

【化1】



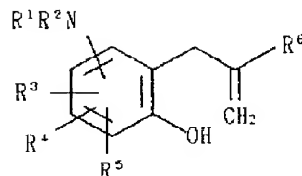
【式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、アシル基、アルコキシカルボニル基、それぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基または脂肪族基であるか、または R^3 、 R^4 および R^5 のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、置換基を有していてもよい脂肪族基であり、しかも、 R^6 および R^7 のうち少なくとも一つは α 位がメチレン基であり、 R^8 および R^9 は、同一または異なって、水素原子またはそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を示す]で表わされる化合物またはその塩。

【請求項2】 R^6 および R^7 が、ヒドロキシル； C_{1-3} アルコキシ；アラルキルオキシ；アリーールオキシ；メルカプト； C_{1-3} アルキルチオ； C_{1-3} アルキルスルホニル； C_{1-3} アルキルスルフィニル；アラルキルチオ；アラルキルスルホニル；アラルキルスルフィニル；アリーールチオ；アリーールスルホニル；アリーールスルフィニル；アミノ； C_{1-3} アルキル、アラルキル、アリーールの1ないし2個で置換されたモノまたはジ置換アミノ；ハロゲン；エステル化カルボキシ； C_{2-3} アシル； C_{2-3} アシルオキシ； C_{2-3} アシルアミド； C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ；環状アミノ；カルボキシル；カルバモイルおよびフェニル（アミノ、モノまたはジ C_{1-3} アルキルアミノ、ハロゲン、ニトロ、スルホ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、 C_{1-5} アルキル、 C_{1-3} アルコキシ、 C_{2-5} アシルおよび C_{1-3} アルキルメルカプトから選ばれる1個以上の置換基で置換されていてもよい）から選ばれる1ないし2個の置換基で置換されていてもよい脂肪族基であり、しかも、 R^6 および R^7 のうち少なくとも一つは α 位がメチレン基である請求項1記載の化合物またはその塩。

【請求項3】 一般式

【化2】

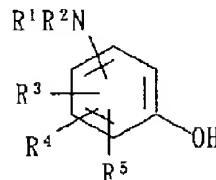
2



【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を閉環反応に付し、さらに所望により、閉環反応生成物を脱保護反応、アシル化反応、水素添加反応、酸化反応、炭素鎖延長および置換基交換反応の単独あるいはその二以上を組み合わせた反応に付すことを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

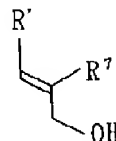
【請求項4】 一般式

【化3】



【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を一般式

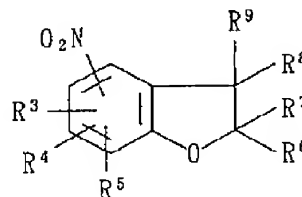
【化4】



【式中、 $-CH_2R'$ は請求項1記載の R^6 と対応した基を、 R^7 は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物と縮合反応に付し、さらに所望により、縮合反応生成物を脱保護反応、アシル化反応およびアルキル化反応の単独あるいはその二以上を組み合わせた反応に付すことを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

【請求項5】 一般式

【化5】

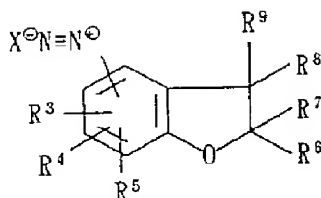


【式中、各記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を還元反応に付し、さらに所望により、還元反応生成物を脱保護反応、アシル化反応およびアルキル化反応の単独あるいはその二以上を組み合わせた反応に付すことを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

3

【請求項6】 一般式

【化6】



【式中、Xはハロゲン、 HSO_4 または NO_3 を、他の記号は請求項1記載と同意義を示す】で表される化合物またはその塩を還元反応に付し、さらに所望により、還元反応生成物を脱保護反応、アシル化反応およびアルキル化反応の単独あるいはその二以上を組み合わせた反応に付すことを特徴とする請求項1記載の化合物またはその塩の製造法。

【請求項7】 請求項1記載の化合物またはその塩を含有することを特徴とする過酸化脂質生成抑制剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、新規アミノクマラン誘導体またはその塩およびこれを有効成分とする医薬組成物に関する。さらに詳しくは、動脈硬化、肝疾患、脳血管障害等の種々の疾患の予防・治療剤として有用な新規過酸化脂質生成抑制作用を有する新規アミノクマラン誘導体またはその塩およびそれを有効成分とする過酸化脂質生成抑制剤に関する。

【0002】

【従来の技術および発明が解決しようとする課題】体内での過酸化脂質の生成およびそれに付随したラジカル反応が、膜障害や酵素障害等を介して生体に種々の悪影響を及ぼすことが明らかになるにつれて、抗酸化・過酸化脂質生成抑制剤の医薬への応用が種々試みられるようになってきた。現在、医薬分野で用いられる過酸化脂質生成抑制剤は、主として、ビタミンCやビタミンE等の天然抗酸化剤の誘導体およびフェノール誘導体である（福沢健治著、日本臨床46巻、2269～2276頁（1988））が、作用が弱かったり、副作用があったり、実用的に必ずしも満足できるものではない。また、アミノクマラン誘導体としては従来、特開昭60-132977号（用途：冠状脈管系の疾患の予防・治療剤として有用な2,2'-イミノビスエタノール誘導体の中間体）、特開昭60-169473号（用途：鎮吐剤、抗精神病剤）、特開昭62-234083号（用途：鎮吐剤、抗精神病剤）、特開昭64-38090号（用途：糖尿病およびその合併症ならびに高脂血症の治療薬）、特表平1-501226号（用途：鎮吐剤）および米国特許第4,772,730号（用途：ピラゾリン殺虫剤）が知られている。しかし、アミノクマランのベンゼン環に特定の置換基を4つ有し、かつアミノクマランの2位に置換基を有していてもよい脂肪族基を2つ有し、そのうち少

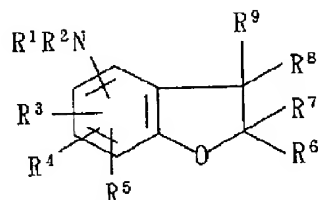
4

なくとも1つは α 位がメチレン基であるアミノクマラン誘導体は従来全く合成されていなかった。本発明の主たる目的は、優れた過酸化脂質生成抑制作用を有する新規化合物、工業的有利なその製造法およびそれを有効成分とする過酸化脂質生成抑制剤を提供することにある。

【0003】

【課題を解決するための手段】本発明者らは前記課題を解決するために、数多くの新規化合物を合成し、それぞれについて抗酸化活性・過酸化脂質生成抑制作用を調べた。その結果、一般式【I】

【化7】



【式中、 R^1 および R^2 は、同一または異なって、水素原子、アシル基、アルコキシカルボニル基、それぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を、 R^3 、 R^4 および R^5 は、同一または異なって、アシル化されていてもよい水酸基、それぞれ置換基を有していてもよいアミノ基、アルコキシ基または脂肪族基であるか、または R^3 、 R^4 および R^5 のうち二つが置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、 R^6 および R^7 は、同一または異なって、置換基を有していてもよい脂肪族基であり、しかも、 R^6 および R^7 の少なくとも1つは α 位がメチレン基であり、 R^8 および R^9 は、同一または異なって、水素原子またはそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基を示す】で表わされる新規構造のアミノクマラン誘導体あるいはその塩の創製に成功するとともに、これらの新規化合物が強力な過酸化脂質生成抑制作用等医薬として有用な作用を有することを見出し、さらに検討を重ねて本発明を完成した。

【0004】すなわち、本発明は前記一般式【I】で表わされる新規アミノクマラン誘導体、その塩およびそれを有効成分とする医薬組成物を提供するものである。

【0005】一般式【I】において、 R^1 および R^2 で表わされるアシル基としては、カルボン酸アシル、スルホン酸アシル等が挙げられる。カルボン酸アシルとしては炭素数1～6のアシル基（例、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリル、パレリル等）、スルホン酸アシル基としてはメタンスルホニル、エタンスルホニル、プロパンスルホニル等の炭素数1～3のアルキルスルホニル基やフェニルスルホニル基が挙げられる。 R^3 および R^4 で表わされるアルコキシカルボニル基としてはメトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基等のアルコキシの炭素数1～5の低級アルコキシカルボニル基が挙げられる。

【0006】 R^1 および R^2 で表わされる脂肪族基は飽和の基であっても、また不飽和の基であってもよく、例えば、アルキル基、アルケニル基、アルキニル基が挙げられる。該アルキル基は直鎖状、分枝状あるいは環状でもよい。これらアルキル基のうち、炭素数1~6程度の低級アルキル基が好適で、例えば、メチル、エチル、プロピル、*i*-プロピル、ブチル、*i*-ブチル、*t*-ブチル、ペンチル、ヘキシル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル等が挙げられる。また、 R^1 および R^2 で表わされるアルケニル基としては、一般に炭素数2~6

10 のものが好ましく、例えば、アリル、プロペニル、*i*-プロペニル、2-ブテニル、2,4-ブタジエニル、2-ペンテニル等が挙げられる。また、 R^1 および R^2 で表わされるアルキニル基としては一般に、炭素数2~6の基が好ましく、例えば、エチニル、2-プロピニル等が挙げられる。

【0007】これらの脂肪族基が有していてもよい置換基としては特に限定するものではなく、通常医薬に用いられる基であればどのようなものでもよく、具体的には、例えば、ヒドロキシル； C_{1-3} アルコキシ(例えば、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシまたは*iso*-プロポキシなど)；アラキルオキシ(フェニル- C_{1-6} アルキルオキシまたはナフチル- C_{1-6} アルキルオキシ、例えば、ベンジルオキシ、フェネチルオキシなど)；アリー

20 ルオキシ(例えば、フェニルオキシ、ナフチルオキシ、ピリジルオキシ、イミダゾリルオキシなど)；メルカプト； C_{1-3} アルキルチオ(例えば、メチルチオまたはエチルチオなど)； C_{1-3} アルキルスルホニル(例えば、メチルスルホニルまたはエチルスルホニルなど)； C_{1-3} アルキルスルフィニル(例えば、メチルスルフィニルまたはエチルスルフィニルなど)；アラキルチオ(フェニル- C_{1-6} アルキルチオまたはナフチル- C_{1-6} アルキルチオ、例えば、ベンジルチオ、フェネチルチオなど)；アラキルスルホニル(フェニル- C_{1-6} アルキルスルホニルまたはナフチル- C_{1-6} アルキルスルホニル、例えば、ベンジルスルホニル、フェネチルスルホニルなど)；アラキルスルフィニル(フェニル- C_{1-6} アルキルスルフィニルまたはナフチル- C_{1-6} アルキルスルフィニル、例えばベンジルスルフィニル、フェネチルスルフィニルなど)；アリールチオ(例えば、フェニルチオ、ナフチルチオ、ピリジルチオ、イミダゾリルチオなど)；アリールスルホニル(例えば、フェニルスルホニル、ナフチルスルホニル、ピリジルスルホニルまたはイミダゾリルスルホニルなど)；アリールスルフィニル(例えば、フェニルスルフィニル、ナフチルスルフィニル、ピリジルスルフィニルまたはイミダゾリルスルフィニルなど)；アミノ； C_{1-3} アルキル、アラキル(フェニル- C_{1-6} アルキルまたはナフチル- C_{1-6} アルキルなど)、アリール(フェニル、ナフチル、ピリジルまたはイミダゾリルなど)の1ないし2個で置換されたモノ

またはジ置換アミノ(例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ジメチルアミノ、ベンジルアミノ、フェニルアミノ、ピリジルアミノなど)；ハロゲン(例えば、クロロまたはフルオロ)；エステル化カルボキシ[例えば、 C_{2-5} アルコキシカルボニル(メトキシカルボニルまたはエトキシカルボニルなど)]； C_{2-3} アシル(例えば、アセチル、プロピオニルなど)； C_{2-3} アシルオキシ(例えば、アセトキシ、プロピオニルオキシなど)； C_{2-3} アシルアミド(例えば、アセトアミドなど)； C_{2-5} アルコキシカルボニルアミノ(例えば、メトキシカルボニルアミノまたはエトキシカルボニルアミノなど)；環状アミノ基(例えば、ピロリジノ、モルホリノ、ピペラジノなど)；カルボキシル基；カルバモイル基などが挙げられる。これらの置換基の数は1~2個が好ましい。

【0008】 R^1 および R^2 で表わされる芳香環基としては、フェニル基が挙げられる。フェニル基上の置換基としては、例えば、アミノ基、炭素数1~3の低級アルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基、ハロゲン、ニトロ、スルホ、シアノ、ヒドロキシ、カルボキシ、炭素数1~5の低級アルキル、炭素数1~3の低級アルコキシ、炭素数2~5のアシル基、炭素数1~3の低級アルキルメルカプト基などが挙げられる。置換基の数は特に限定するものではないが、好ましい置換基の数は1~3である。

【0009】 $-NR^1R^2$ で表される基はクマランのベンゼン環上のいずれの位置に置換していてもよいが、好ましくは、クマランの5位に置換しているものがよい。 R^1 および R^2 は、一方が水素原子で、他方が水素原子、フェニル基または直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基が好ましい。

【0010】 R^3 、 R^4 および R^5 で表わされる水酸基がアシル化されている場合、そのアシル基としては、炭素数2~5の直鎖または分枝状のカルボン酸アシル基(例えば、アセチル、プロピオニル、ブチリル、イソブチリルなど)が挙げられる。 R^3 、 R^4 および R^5 で表わされるアミノ基が置換基を有する場合、その置換基としては、 R^1 および R^2 で表わされるそれぞれ置換基を有していてもよい脂肪族基または芳香環基が挙げられる。

【0011】 R^3 、 R^4 および R^5 で表わされるアルコキシ基としては、炭素数1~6の直鎖状または分枝状のアルキル基、または環状のアルキル基からなるアルコキシ基が挙げられ、アルコキシ基が有する置換基としては、例えば、アミノ基、炭素数1~3の低級アルキル基で置換されたモノまたはジアルキルアミノ基、ハロゲン、ヒドロキシ、低級アルコキシ、低級アルキルメルカプト基などが挙げられる。

【0012】 R^3 、 R^4 および R^5 で表わされる脂肪族基および脂肪族基が有していてもよい置換基は R^1 および R^2 で表わされる脂肪族基に準ずる。

【0013】また、 R^3 、 R^4 および R^5 のうちの二つ

は、置換基を有していてもよい炭素同素環を形成していてもよく、この場合、5または6員の炭素同素環が好ましい。その置換基としては、炭素数1~3のアルキル基、炭素数1~3のアルコキシ基、水酸基等が挙げられる。 R^3 、 R^4 および R^5 は、直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基が好ましい。

【0014】 R^6 および R^7 で表わされる脂肪族基は R^1 および R^2 の場合と同じであり、 R^6 および R^7 で表わされる脂肪族基が有する置換基は R^1 および R^2 で表わされる脂肪族基の置換基の他に、置換されていてもよい芳香環基が含まれる。置換されていてもよい芳香環基および置換基としては、 R^1 および R^2 で表わされる芳香環基および置換基が挙げられる。

【0015】さらに、 R^6 および R^7 のうち少なくとも一つは、 α -位がメチレン基である。すなわち、言い換えると、 R^6 および R^7 は、置換されていてもよい脂肪族基であって、少なくとも一つは式

$$-CH_2R'$$

〔式中、 R' は水素または $-CH_2$ と共に置換されていてもよい脂肪族基を形成する基を示す〕で表される基を示す。 R' で表される $-CH_2$ と共に置換されていてもよい脂肪族基を形成する基における脂肪族基およびその脂肪族基が有する置換基は、 R^6 および R^7 で表される基に準ずる。 R^6 および R^7 は、一方が直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基で、他方がヘテロ原子(N、S、O)を1~5個有する基で置換されていてもよい直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基またはアラルキル基(フェニル- C_{1-6} アルキルまたはナフチル- C_{1-6} アルキル)が好ましく、例えば、ベンジル、フェネチルまたはフェニルプロピルなどが好ましい。該ヘテロ原子を1~5個有する基としては例えば、 C_{1-3} アルコキシ、アラルキルオキシ、アリールオキシ、 C_{1-3} アルキルチオ、 C_{1-3} アルキルスルホニル、 C_{1-3} アルキルスルフィニル、アラルキルチオ、アラルキルスルホニル、アラルキルスルフィニル、アリールチオ、アリールスルホニル、アリールスルフィニル、モノまたはジ置換アミノ(C_{1-3} アルキル、アラルキル、アリールの1ないし2個で置換されたアミノ)および環状アミノ基が挙げられる。

【0016】 R^8 および R^9 で表わされる脂肪族基は R^6 および R^7 の場合と同じであり、 R^8 および R^9 で表わされる芳香環基は R^1 および R^2 の場合と同じである。 R^8 および R^9 は、一方が水素原子で、他方が水素原子、ハロゲンまたは直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基で置換されていてもよいフェニル基または直鎖状、分枝状あるいは環状の炭素数1~6のアルキル基が好ましい。

【0017】なお、一般式[I]で示される化合物は、置換基の種類如何によっては立体異性体が生じるが、これら異性体単独のみならず、それらの混合物も本発明に含

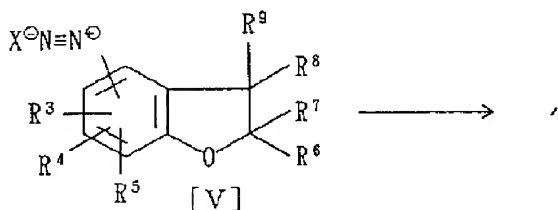
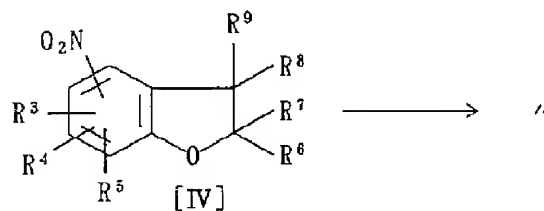
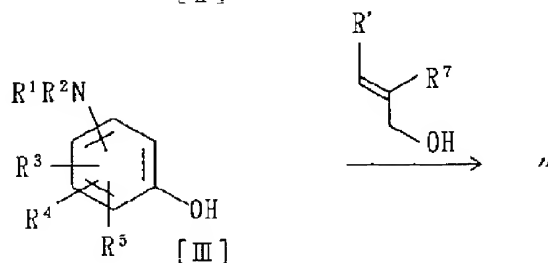
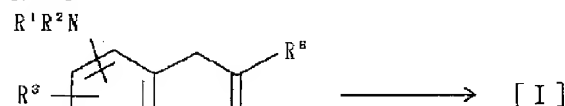
まれる。

【0018】一般式[I]で表わされる化合物の塩としては、好ましくは、医薬上許容される塩であり、医薬上許容される塩の例としては、ハロゲン化水素酸(例、塩酸、臭化水素酸)、リン酸、硫酸などの無機酸や有機カルボン酸(例、シュウ酸、フタル酸、フマル酸、マレイン酸)、スルホン酸(例、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸)などの有機酸が挙げられる。また化合物[I]が置換基としてカルボキシル基等の酸性基を有する場合、アルカリ金属(例、ナトリウム、カリウム)またはアルカリ土類金属(例、マグネシウム)等との無機塩基塩および有機塩基(例、ジシクロヘキシルアミン、トリエチルアミン、2,6-ルチジン等のアミン類)との塩が挙げられる。以下、一般式[I]で表わされる化合物およびその塩を化合物[I]と総称する。

【0019】本発明の化合物[I]は、例えば、反応式-1の方法により製造することができる。

反応式-1

【化8】



〔式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 は前記と同意義を、 $-CH_2R'$ は前記の R^6 と対応した基を、Xはハロゲン、 HSO_4 または NO_3 を示す。〕

【0020】すなわち、化合物[I]は化合物[II]を、所望により酸の存在下、閉環させるか、ハロゲン分子を用いて、さらに所望により塩基の存在下、閉環して製造するか、または、過酸を用いて、さらに所望により塩基の存在下、閉環させて製造する。さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応、水素添加反応、酸化反応、ピッティッヒ(Wittig)反応による炭素鎖延長および置換基交換反応を各々、単独あるいはその二以上を組み合わせることで行うことにより合成することができる。また、化合物[I]は、フェノール[III]をアリルアルコール誘導体と、適当な酸触媒の存在下縮合させることにより、あるいは、ニトロ化合物[IV]やジアゾ化合物[V]を還元することによって製造し、さらに所望により、脱保護反応、アシル化反応およびアルキル化反応の単独あるいはその二以上を組み合わせた反応に付すことによっても合成することができる。上記反応式中、 $R'-C=$ で示される基は、化合物[III]との反応によって、化合物[I]の R^6 に変換する。すなわち、 R' は $-CH_2-$ と共に R^6 を形成する基である。化合物[V]中、Xで表されるハロゲンとしては、塩基、臭素が挙げられる。

【0021】酸による閉環反応は、塩酸、臭化水素酸などのプロトン酸水溶液中、室温～150℃で反応させるか、適当な有機溶媒(例、クロロホルム、トルエンなど)中、塩化水素ガスや三フッ化ホウ素エーテラート($BF_3 \cdot Et_2O$)などで、-5℃～150℃で反応させることにより行う。ハロゲンによる閉環反応は、臭素などを用い、ハロゲン化炭素(例、クロロホルム、塩化メチレンなど)または酢酸などの有機溶媒中、所望により酢酸ナトリウムあるいはトリエチルアミンなどの塩基の存在下、-5℃～100℃で反応させることにより行う。過酸による閉環反応はm-クロロ過安息香酸などの過酸を用い、塩化メチレンなどの有機溶媒中、所望によりトリエチルアミンなどの塩基の存在下、-10～50℃で行う。

【0022】また、フェノール誘導体とアリルアルコール誘導体のフリーデルクラフト反応は、ジクロロエタンなどの有機溶媒中、硫酸、トリフルオロメタンスルホン酸、三フッ化ホウ素エーテラートの存在下、0～150℃で行う。

【0023】ニトロ化合物の還元は、パラジウムカーボンなどの触媒を用いた接触水素添加、酸(例えば塩酸、酢酸など)、または塩基(例えば水酸化ナトリウムなど)の存在下、鉄、亜鉛、すずなどの金属を用いた還元、酢酸などの酸の存在下、三塩化チタンによる還元などにより行うことができ、またジアゾ化合物の還元は、同様の水素添加反応や、ハイドロサルファイトナトリウムなどの還元剤で、水または有機溶媒中、0～100℃で処理することにより行える。酸化反応は、ジメチルスルホキシドと塩化オキサリルより得られる酸化剤、三酸化クロムなどの酸化剤を用いて、所望によりトリエチル

アミンなどの塩基の存在下、塩化メチレン、アセトンなどの有機溶媒中、-78℃～25℃で行う。

【0024】付加-脱離反応(ピッティッヒ反応)を行う場合は、塩基として水素化ナトリウム、水酸化ナトリウム、ナトリウムアルコラート、n-ブチルリチウム、リチウムジイソプロピルアミドなどを用い、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメトキシエタンなどの溶媒中で行い、反応温度は-78℃～80℃で、反応時間は約0.5から24時間である。また、二重結合を水素添加する場合には、パラジウムカーボンなどの触媒を用い、常法に従って目的化合物を得ることができる。

【0025】水酸基の保護基の脱離(加水分解)は、通常のエステル加水分解条件で行うことができるが、生成物が塩基性条件下で酸素に対して不安定な場合には、アルゴン雰囲気中で反応を行うことにより、良好な収率で目的の加水分解物を得ることができる。アシル化は、所望のアシル化剤(酸無水物、酸ハロゲン化物など)を、要すれば、塩基触媒(好ましくは、水素化ナトリウム、炭酸カリウム、ピリジン、トリエチルアミンなど)あるいは酸触媒(例、硫酸、塩化水素など)の存在下、有機溶媒(例、ジメチルホルムアミド、アセトン、テトラヒドロフラン)中で反応させて行う。反応温度は約-10から100℃、反応時間は約10分から15時間である。置換基交換反応を行う場合には、例えば、ハロゲンによって閉環した2-ハロメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン誘導体にアミン、チオール、アルコールなどを無溶媒、あるいは、ジメチルホルムアミドやトルエンなどの有機溶媒中で、必要に応じ、塩基(水素化ナトリウムなど)を用い、-5℃～200℃で反応させることにより行う。反応容器として、必要に応じオートクレーブを用いる。アルキル化反応の例としては、アミノ基や水酸基のアルキル化等が挙げられる。アルキル化には、ハロゲン化アルキル(ハロゲンとしては塩素、臭素、ヨウ素)、硫酸やスルホン酸のアルキルエステル、亜リン酸のアルキルエステル等が用いられる。アルキル化剤は、通常1～2倍量用いられ、反応は、無機塩基(例、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸カリウム、炭酸ナトリウム等)や有機塩基(例、トリエチルアミン、ピリジン等)の存在下で行なわれる。この時利用する溶媒は、特に限定されないが、テトラヒドロフラン、ジオキサン、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド等の有機溶媒や水が用いられる。反応は、通常室温～100℃で行なわれる。本発明の原料化合物[II]、[III]、[IV]および[V]は、特表昭62-502333号公報に記載の方法、自体公知の方法、または後記の参考例に示す方法により製造できる。

【0026】かくして得られる化合物(I)は、通常の分離・精製手段(例、抽出、クロマトグラフィー、再結晶など)により単離することができる。なお、化合物(I)がジアステレオマーとして存在する場合は、所望によ

り、前記分離・精製手段によりそれぞれを単離することができる。また、化合物(I)が光学活性体である場合は、通常の光学分割手段により、d体、l体に分離することができる。

【0027】本発明の化合物[I]は、多価不飽和脂肪酸(リノール酸、 γ -リノレン酸、 α -リノレン酸、アラキドン酸、ジホモ γ -リノレン酸、エイコサペンタエン酸)の代謝改善、特に、過酸化脂質生成反応を抑制する作用(抗酸化作用)、5-リポキシゲナーゼ系代謝産物[例、ロイコトリエン類、5-ヒドロペルオキシエイコサテトラエン酸(HPETE)、5-ヒドロキシエイコサテトラエン酸(HETE)、リポキシン類、ロイコトキシン類など]の生成抑制作用、トロンボキサンA₂合成酵素の阻害作用、プロスタグランジンI₂合成酵素保持促進作用、LT D₄受容体拮抗作用、活性酸素種の消去作用などの循環系改善作用や抗アレルギー作用を有する。前記のこれらの作用のうち、とりわけ、本発明の化合物[I]は、過酸化脂質生成反応抑制作用(抗酸化作用)を顕著に示す傾向にある。

【0028】また、化合物[I]の毒性、副作用は低い。従って、本発明の化合物[I]は哺乳動物(マウス、ラット、ウサギ、イヌ、サル、ヒトなど)における血小板凝集による血栓症、心、肺、脳、腎における動脈血管平滑筋の収縮あるいは血管れん縮による虚血性疾患(例えば、心筋梗塞、脳卒中)、神経変性疾患(例、パーキンソン病、アルツハイマー病、ルー・ゲーリッヒ氏病、筋ジストロフィ)、頭部外傷、脊髄外傷など中枢損傷にともなう機能障害、記憶障害や情動障害(酸欠、脳損傷、脳卒中、脳梗塞、脳血栓等により惹起される神経細胞壊死などにともなう障害)、脳卒中、脳梗塞後や脳外科手術、頭部外傷後に起こるけいれんおよびてんかん、腎炎、肺不全、気管支喘息、炎症、動脈硬化、アテローム変性動脈硬化、肝炎、急性肝炎、肝硬変、過敏症肝臓炎、免疫不全症、活性酸素種(スーパーオキシド、水酸化ラジカルなど)による酵素、生体組織、細胞などの障害によって引き起こされる循環器系疾患(心筋梗塞、脳卒中、脳浮腫、腎炎など)、組織繊維化現象や発癌などの諸疾患に対して治療および予防効果を有し、例えば、抗血栓剤、抗血管れん縮剤、抗喘息剤、抗アレルギー剤、心、脳の循環器系改善剤、腎炎治療剤、肝炎治療剤、組織繊維化阻止剤、活性酸素種消去剤、アラキドン酸カスケード物質調節改善剤などの医薬として有用である。

【0029】化合物[I]は、そのままもしくは自体公知の薬学的に許容される担体、賦形剤などと混合した医薬組成物(例、錠剤、カプセル剤、液剤、注射剤、坐剤)として経口的もしくは非経口的に安全に投与することができる。投与量は投与対象、投与ルート、症状などによっても異なるが、例えば、成人の循環器系疾患の患者に対して経口投与するときは、通常1回量として約0.1mg/kg~20mg/kg体重程度、好ましくは0.2mg/kg~

10mg/kg体重程度を1日1~3回程度投与するのが好都合である。

【0030】

【実施例】つぎに、実施例、参考例および試験例を挙げて本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれらに限定されるものではない。

実施例 1

5-アミノ-2-ベンジル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノール(20.0g, 0.13mol)、2-メチル-3-フェニル-2-プロペノール(25.0g, 0.17mol)のジクロロメタン(100ml)溶液に硫酸(15ml)を加え、

1時間加熱還流した。反応液は飽和炭酸水素ナトリウム水で中和し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル)で精製し、ヘキサンから結晶化させて目的物7.2g(収率 19.3%)を得た。融点 68-69℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.38(3H, s), 2.06(3H, s), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 2.80(2H, broad s), 2.85(2H, d, J=13.6Hz), 3.08(2H, d, J=13.6Hz), 7.26(5H, m)。

【0031】実施例 2

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノール(2.0g, 13.2mmol)と2-メチル-2-プロペノール(1.15g, 15.8mmol)とをジクロロメタン(20ml)中で、硫酸(2ml)とともに18時間加熱還流した。反応液は飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル)で精製し、塩酸塩にした後エタノール-イソプロピルエーテルから結晶化させて目的物460mg(収率 14.4%)を得た。融点 248-250℃(decomp)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.47(6H, s), 2.08(3H, s), 2.18(6H, s), 3.03(2H, s), 9.80(2H, broad s)。

【0032】実施例 3

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン(7.33g, 35.7mmol)をメタノール(100ml)に溶解し、氷冷下、これに濃塩酸(30ml)を加えた。フラスコ内をアルゴンで置換した後、2時間加熱還流した。反応液を冷却後重曹水で中和し、クロロホルム抽出した。抽出液を水洗、洗浄後減圧濃縮し、残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させ、6.40g(収率 99.2%)を得た。一部を塩酸塩にした後メタノールから再結晶した。融点 248-250℃(分解)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.41(6H, s), 2.02(3H, s), 2.20(6H, s), 2.96(2H, s), 9.65(2H, broad s)。

【0033】実施例 4

5-アミノ-2,2,4,6-テトラメチル-7-(2-メチル-1-プロペニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 80.1%。融点207-208℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.39(6H, s), 1.46(3H, s), 1.86(3H, s), 2.13(3H, s), 2.21(3H, s), 2.97(2H, s), 5.90(1H, s), 9.38(2H, broad s)。

【0034】実施例 5

5-アセチルアミノ-2,2,6,7-テトラメチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

参考例 48の方法に従って合成した。収率 89.4%。融点203℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.48(6H, s), 2.15(3H, s), 2.18(3H, s), 2.19(3H, s), 3.29(2H, s), 7.79(1H, broad s)。

【0035】実施例 6

5-アセチルアミノ-2,2,4,7-テトラメチル-6-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 77.6%。融点 203-204℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.50(6H, s), 2.09(3H, s), 2.12(3H, s), 2.14(3H, s), 3.00(2H, s), 7.09(1H, s)。

【0036】実施例 7

7-アミノ-2,2,4,5,6-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

2,2,4,5,6-ペンタメチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン(310mg, 1.3mmol)をエタノール(10ml)に溶かし、5% パラジウム炭素(0.6g)を触媒として接触還元反応を行った。触媒をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン-イソプロピルエーテル、7:3) で精製し、塩酸塩にした後エタノール-イソプロピルエーテルから結晶化させて、目的物170mg(収率 53.5%)を得た。融点 207-212℃。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.47(6H, s), 2.08(3H, s), 2.12(3H, s), 2.18(3H, s), 3.03(2H, s), 9.80(2H, broad s)。

【0037】実施例 8

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-ニトロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.0g, 6.4mmol)をエタノール(15ml)に溶かし、5% パラジウム炭素(2.0g)を触媒として接触還元反応を行った。触媒をろ去後、ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (イソプロピルエーテル) で精製し、続いてヘキサンから結晶化させて目的物1.33g(収率 73.6%)を得た。融点131-132℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.00(3H, s), 1.48(3H, s), 1.77(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 3.10(2H, broad s), 4.11(1H, s), 6.95(2H, m), 7.20(3H, m)。

【0038】実施例 9

5-アミノ-3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 70.2%。融点 126-127℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.99(3H, s), 1.47(3H, s), 1.77(3H, s), 2.12(3H, s), 2.18(3H, s), 3.10(2H, broad s), 4.09(1H, s), 6.93(4H, m)。

【0039】実施例 10

5-アミノ-3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 85.0%。融点 134-135℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.00(3H, s), 1.22(6H, d, J=6.8Hz), 1.47(3H, s), 1.78(3H, s), 2.13(3H, s), 2.19(3H, s), 2.85(1H, septet, J=6.8Hz), 3.10(2H, broad s), 4.08(1H, s), 6.85(2H, m), 7.07(2H, d, J=8.0Hz)。

【0040】実施例 11

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 53.8%。融点130-131℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.02(3H, s), 1.50(3H, s), 1.77(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 3.04(2H, broad s), 4.12(1H, s), 7.16(2H, m), 8.36(1H, m), 8.46(1H, t, J=3.2Hz)。

【0041】実施例 12

5-アミノ-3-(3-アミノ-4-ジメチルアミノフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 42.4%。無晶形。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.04(3H, s), 1.44(3H, s), 1.99(3H, s), 2.13(3H, s), 2.29(3H, s), 3.02(6H, s), 4.24(1H, s), 6.00-7.50(5H, m), 9.85(2H, broad s)。

【0042】実施例 13

5-アミノ-3-イソプロピル-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 76.6%。融点 225-230℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.70(3H, d, J=6.6Hz), 0.96(3H, d, J=6.6Hz), 1.21(3H, s), 1.57(3H, s), 1.62(1H, m), 2.09(3H, s), 2.53(3H, s), 2.57(3H, s), 2.76(1H, d, J=2.8Hz), 10.07(2H, broad s)。

【0043】実施例 14

4,5-ジアミノ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 96.9%。融点 248-251℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.39(6H, s), 1.93(3H, s), 2.09(3H, s), 2.82(2H, s), 3.36(4H, broad s)。

【0044】実施例 15

5-アセチルアミノ-6-アミノ-2,2,4,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 98.7%。融点 : 155-

15

157°C(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(6H, s), 1.82 and 2.23(3H, s), 2.00-2.05(6H, m), 2.87(2H, s), 3.75(2H, broad s), 6.40 and 6.62(1H, broad s)。

【0045】実施例 16

5-アセチルアミノ-4-アミノ-2, 2, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 91.4%。融点 172-173°C(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.46(6H, s), 1.83 and 2.23(3H, s), 2.05-2.09(6H, m), 2.83(2H, s)。

【0046】実施例 17

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(1.26g, 3.9mmol)をメタノール(30ml)に溶かし、亜鉛末(1.3g)と1N-水酸化ナトリウム(15ml)を加えて3時間加熱還流した。不溶物をろ去し、水を加えて酢酸エチルで抽出した。抽出液は、水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣はシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-イソプロピルエーテル、95:5)で精製し、ヘキサンから結晶化させて目的物 710mg(収率 53.7%)を得た。融点 119-120°C。

NMR (CDCl₃) δ 1.00(3H, s), 1.47(3H, s), 1.78(3H, s), 2.13(3H, s), 2.20(3H, s), 2.31(3H, s), 3.20(2H, broad s), 4.09(1H, s), 6.82(2H, m), 7.10(2H, m)。

【0047】実施例 18

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-プロピルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 65.6%。融点 68-69°C(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 0.99(3H, s), 1.47(3H, s), 1.60(2H, sextet, J=7.2Hz), 1.77(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.54(2H, t, J=7.2Hz), 3.10(2H, broad s), 4.09(1H, s), 6.82(2H, m), 7.03(2H, d, J=8.0Hz)。

【0048】実施例 19

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-ベンチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 55.6%。融点 67-68°C(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 0.87(3H, t, J=6.6Hz), 1.00(3H, s), 1.31(4H, m), 1.47(3H, s), 1.58(2H, m), 1.78(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.55(2H, t, J=7.2Hz), 3.20(2H, broad s), 4.09(1H, s), 6.82(2H, m), 7.03(2H, d, J=8.0Hz)。

【0049】実施例 20

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-ピペリジノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 82.1%。融点 60-61°C(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.60(6H, m), 1.42(3H, s), 2.07(6H,

16

s), 2.10(3H, s), 2.35-2.65(6H, m), 2.80(1H, d, J=15.9Hz), 3.10(2H, broad s), 3.11(1H, d, J=15.9Hz)。

【0050】実施例 21

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-モルフォリノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 38.0%。融点 114-115°C(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.42(3H, s), 2.07(9H, s), 2.40-2.70(6H, m), 2.81(1H, d, J=15.0Hz), 3.13(1H, d, J=15.0Hz), 3.20(2H, broad s), 3.67(4H, t, J=4.6Hz)。

【0051】実施例 22

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 46.5%。融点 200-203°C(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.41(3H, s), 2.06(3H, s), 2.17(2H, m), 2.22(3H, s), 2.24(3H, s), 2.74(6H, s), 2.96(1H, d, J=16.0Hz), 3.11(2H, m), 3.16(1H, d, J=16.0Hz), 9.78(2H, broad s)。

【0052】実施例 23

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-(2-ピペリジノエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 41.9%。融点 260-270°C(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.41(3H, s), 1.76(6H, m), 2.06(3H, s), 2.22(3H, s), 2.23(3H, s), 2.23(2H, m), 2.84(4H, m), 2.95(1H, d, J=15.8Hz), 3.05(2H, m), 3.15(1H, d, J=15.8Hz), 9.65(2H, broad s)。

【0053】実施例 24

5-アミノ-2, 2, 4, 6-テトラメチル-7-(ジメチルアミノ)メチル-2, 3-ジヒドロベンゾフランしゅう酸塩

パラホルムアルデヒド(1.61g, 42.8mmol)のエタノール(10ml)懸濁液に、50%ジメチルアミン水溶液(6.46ml, 64.2mmol)を滴下し、この混合物を室温で均一になるまで(30分間)攪拌した。この溶液を、4-アセチルアミノ-3, 5-ジメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール(4.98g, 21.4mmol)のエタノール(30ml)溶液に滴下し、混合物をアルゴン雰囲気下で3.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、減圧下濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、95:5)で精製し、目的物5.45g(収率 87.7%)を褐色油状物として得た。これをメタノール(60ml)に溶解し、濃塩酸(20ml)を加え、この混合物をアルゴン雰囲気下で1.5時間加熱還流した。反応液を冷却後、過剰の重曹水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、88:12)で精製し、目的物4.86g(収率 90.5%)を褐色油状物として得た。これをエタノール(3ml)に溶解し、5N水酸化ナトリウム(25ml)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、封管中200°Cで13時間攪拌した。

反応液を冷却後水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、88:12)で精製し、1.70g(収率 41.5%)を得た。この一部をシュウ酸塩とした後、エタノールから再結晶し、目的物を得た。融点: 178-180℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.39(6H, s), 2.02(3H, s), 2.07(3H, s), 2.74(6H, s), 2.93(2H, s), 4.13(2H, s), 4.52(4H, broad s)。

【0054】実施例 25

5-アミノ-2,2,4,6-テトラメチル-7-ピペリジノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランしゅう酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 47.9%-41.0%-55.7%。融点 110-112℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.44(6H, s), 1.62-1.80(6H, m), 2.01(3H, s), 2.03(3H, s), 2.99(2H, s), 3.11(4H, broad s), 4.09(2H, s), 4.48(4H, broad s)。

【0055】実施例 26

5-アミノ-2,2,4,6-テトラメチル-7-モルフォリノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフランしゅう酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 55.1%-77.3%-55.2%。融点 118-120℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.38(6H, s), 2.01(3H, s), 2.08(3H, s), 2.85(4H, broad s), 2.90(2H, s), 3.68(4H, broad s), 3.83(2H, s), 5.03(4H, broad s)。

【0056】実施例 27

5-アセチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

4-アセチルアミノ-2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール(2.0g, 8.1mmol)をジクロロメタン(20ml)に溶かし、氷冷下かき混ぜながらm-クロロ過安息香酸(純度70%, 2.2g, 8.9mmol)を少しずつ加えた。添加終了後、反応液は室温で1時間かき混ぜ、トリエチルアミン(2ml)を加えた。反応液を水洗し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製して目的物1.1g(収率 51.7%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.43(3H, s), 1.96(1H, m), 2.07(3H, s), 2.09(6H, s), 2.20(3H, s), 2.81(1H, d, J=15.4Hz), 3.16(1H, d, J=15.4Hz), 3.63(2H, m), 6.66(1H, broad s)。

【0057】実施例 28

5-ホルミルアミノ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 59.9%。融点 149-150℃(酢酸エチル-ヘキサン)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.33(3H, s), 1.97(3H, s), 1.98(3H, s), 2.00(3H, s), 2.73(1H, d, J=15.4Hz), 3.13(1H, d, J=15.4Hz), 3.42(2H, d, J=5.8Hz), 5.01(1H, t, J=5.8Hz), 7.83(0.2H, d, J=11.6Hz), 8.21(0.8H, d, J=1.2H), 9.05(0.2H, d, J=1.6Hz), 9.20(0.8H, broad s)。

【0058】実施例 29

2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール(50g, 0.21mol)と酢酸ナトリウム(30.5g, 0.37mol)とを酢酸(500ml)中に入れ、かき混ぜながら臭素(16.5ml, 0.21mol)を滴下した。反応液は30分間かき混ぜた後、氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣を酢酸エチルに再溶解し、不溶物をろ去した。ろ液は濃縮し、イソプロピルエーテルを加え析出した結晶をろ取り、目的物44.0g(収率 65.7%)を得た。融点 157-158℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.61(1.5H, s), 1.63(1.5H, s), 2.09(3H, s), 2.11(3H, s), 2.13(1.5H, s), 2.16(1.5H, s), 2.93(1H, d, J=15.8Hz), 3.28(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.29(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.51(1H, s), 3.53(1H, s), 6.77(0.5H, broad s), 6.85(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.96(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.4Hz)。

【0059】実施例 30

5-アセチルアミノ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

塩化オキサリル(0.45ml, 4.7mmol)のジクロロメタン(10ml)溶液を-78℃に冷却し、かき混ぜながらジメチルスルホキシド(1ml)を滴下した。同温度で2時間かき混ぜた後、5-アセチルアミノ-2-ヒドロキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.1g, 4.2mmol)のジクロロメタン(5ml)溶液を滴下し、さらに30分間かき混ぜた。トリエチルアミン(3.5ml)を加え、10分間かき混ぜた後、反応液を1N-塩酸と飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄した。反応液を乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル)で精製し、目的物0.47g(収率 43.1%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(3H, s), 2.06(3H, s), 2.11(3H, s), 2.13(3H, s), 2.21(3H, s), 2.94(1H, d, J=15.8Hz), 3.41(1H, d, J=15.8Hz), 6.72(1H, broad s)。

【0060】実施例 31

2-ホルミル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 25.5%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(1.5H, s), 1.57(1.5H, s), 2.08(3H, s), 2.12(3H, s), 2.15(3H, s), 2.94(1H, d, J=15.4Hz), 3.41(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.44(0.5H, d, J=15.4Hz), 7.00(1H, m), 7.95(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.34(0.5H, d, J=1.8Hz), 9.73(0.5H, s), 9.74(0.5H, s)。

【0061】実施例 32

(Z)-5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-スチリル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

ベンジルトリフェニルホスホニウムクロリド(0.7g, 1.8mmol)のテトラヒドロフラン(10ml)懸濁液を-20℃に冷却し、n-ブチルリチウムヘキサン溶液(1.6M, 1.12ml, 1.8

mmol)を滴下した。反応液を30分間かき混ぜた後、5-アセチルアミノ-2-ホルミル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(0.45g, 1.7mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下し、さらに30分間室温でかき混ぜた。反応液に水を加え、生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液を水洗、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル-酢酸エチル、1:1)で精製し、目的物0.44g(収率 76.2%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(3H, s), 1.87(3H, s), 1.98(3H, s), 2.05(3H, s), 2.19(3H, s), 2.94(1H, d, J=15.4Hz), 3.19(1H, d, J=15.4Hz), 5.92(1H, d, J=12.8Hz), 6.50(1H, d, J=12.8Hz), 6.62(1H, broad s), 7.25(5H, m)。

【0062】実施例 33

(Z)-5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチニル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 81.3%(油状)。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(3H, s), 1.84(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.19(3H, s), 2.95(1H, d, J=14.0Hz), 3.19(1H, d, J=14.0Hz), 5.88(1H, d, J=12.6Hz), 6.45(1H, d, J=12.6Hz), 6.69(1H, broad s), 7.00(2H, m), 7.26(2H, m)。

【0063】実施例 34

エチル 3-[5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル]アクリレート

2-ホルミル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.0g, 4.1mmol)、トリエチルホスホノアセテート(0.91g, 4.1mmol)、及び水素化ナトリウム(純度60%, 162mg, 4.1mmol)をジメチルホルムアミド中に加え、室温で1時間かき混ぜた。反応液は水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル-イソプロピルエーテル、1:1)で精製し、目的物0.5g(収率39.0%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.29(3H, t, J=7.2Hz), 1.60(3H, s), 2.06(1.5H, s), 2.11(1.5H, s), 2.13(1.5H, s), 2.15(1.5H, s), 2.17(3H, s), 3.05(1H, d, J=15.4Hz), 3.15(1H, d, J=15.4Hz), 4.19(2H, d, J=7.2Hz), 6.02(1H, d, J=15.6Hz), 6.92(0.5H, broad s), 6.95(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.02(1H, d, J=15.6Hz), 7.95(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.39(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0064】実施例 35

5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

(Z)-5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-スチリル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.0g, 3.0mmol)のエタノール溶液に 5% パラジウム炭素(0.3g)を加え、水素雰囲気下で1時間かき混ぜた。触媒をろ去後ろ液を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル-酢酸エチル、1:1)で精製し、目的

物0.95g(収率 94.4%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.48(3H, s), 2.02(2H, m), 2.05(3H, s), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.22(3H, s), 2.72(2H, m), 2.89(1H, d, J=15.4Hz), 3.05(1H, d, J=15.4Hz), 7.10-7.30(5H, m), 7.15(1H, broad s)。

【0065】実施例 36

5-アセチルアミノ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン
上記の方法に従って合成した。収率 90.3%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(3H, s), 1.98(2H, m), 2.06(3H, s), 2.10(6H, s), 2.20(3H, s), 2.69(2H, m), 2.90(1H, d, J=15.4Hz), 3.05(1H, d, J=15.4Hz), 6.70(1H, broad s), 6.95(2H, m), 7.13(2H, m)。

【0066】実施例 37

5-アミノ-7-(2-メチルプロピル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

5-アミノ-7-(2-メチル-1-プロペニル)-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.50g, 6.11mmol)のエタノール(100ml)溶液に、10%パラジウム炭素(1.0g)を加え、水素雰囲気下で3時間加熱還流した。反応液を冷却した後、ろ過し、ろ液を濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから結晶化させ、1.45g(収率 95.9%)を得た。これをHCl/EtOHで塩酸塩にした後にエタノールから再結晶し、目的物 0.90g(51.9%)を得た。融点: 223-225℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.85(6H, d, J=6.6Hz), 1.39(6H, s), 1.63-1.84(1H, m), 2.21(3H, s), 2.22(3H, s), 2.38(2H, d, J=7.2Hz), 2.96(2H, s), 9.54(2H, broad s)。

【0067】実施例 38

5-ホルミルアミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.00g, 4.87mmol)を辛酸(20ml)に溶かし、48時間加熱還流した。反応液を減圧下濃縮し、残渣に飽和重曹水を加えた後、これをクロロホルム抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、97:3)で精製し、目的物1.06g(収率 93.3%)を得た。一部をジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶し、融点 177-179℃の白色ブリズム晶を得た。
NMR (CDCl₃) δ 1.46(3H, s), 1.48(3H, s), 2.09-2.16(9H, m), 2.94(2H, s), 6.68(1H, broad s), 7.97(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.4Hz)。

【0068】実施例 39

5-アセチルアミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(1.00g, 4.87mmol)およびトリエチルアミン(640mg, 6.33mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、アセチルクロリド(460mg, 5.84mmol)を氷冷下滴下し、滴下

終了後4時間攪拌した。反応液に水を加え、クロロホルム抽出した。抽出液を飽和重曹水および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、濃縮した。残留物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、97:3)で精製し、目的物920mg(収率 76.4%)を得た。一部をジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶した。融点: 190℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。
NMR (CDCl₃) δ 1.46(6H, s), 1.73 and 2.21(3H, s), 2.06(3H, s), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.93(2H, s), 6.63(1H, broad s).

【0069】実施例 40

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-プロピオニルアミノ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 99.8%。融点: 146℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.06 and 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 1.46 and 1.50(6H, s), 1.92 and 2.44(2H, q, J=7.4Hz), 2.04-2.13(9H, m), 2.93(2H, s), 6.53 and 6.59(1H, broad s).

【0070】実施例 41

5-ブチルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 70.8%。融点 136-138℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 0.87 and 1.05(3H, t, J=7.4Hz), 1.46 and 1.51(6H, s), 1.74-1.92(2H, m), 2.05-2.09(9H, m), 2.10-2.12(2H, m), 2.39(2H, t, J=7.4Hz), 2.93(2H, s), 6.52-6.62(1H, m), 6.53 and 6.60(1H, broad s).

【0071】実施例 42

5-ベンゾイルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 84.5%。融点 263-265℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.48(6H, s), 2.12(6H, s), 2.16(3H, s), 2.96(2H, s), 7.45-7.57(3H, m), 7.90-7.96(2H, m).

【0072】実施例 43

5-イソブチルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 92.3%。融点 170-172℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.30(6H, d, J=7.0Hz), 1.46(6H, s), 2.03(3H, s), 2.08(6H, s), 2.61(1H, septet, J=7.0Hz), 2.92(2H, s), 6.57(1H, broad s).

【0073】実施例 44

5-エトキシカルボニルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 74.6%。融点 102-104℃(イソプロピルエーテル-ペンタン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.31(3H, t, J=7.4Hz), 1.45 and 1.46(6H, s), 2.09(6H, s), 2.13(3H, s), 2.93(2H, s), 4.20(2H, q, J=7.4Hz), 5.87(1H, broad s).

【0074】実施例 45

5-メタンスルホニルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 65.7%。融点 159-160℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(6H, s), 2.10(3H, s), 2.25(3H, s), 2.28(3H, s), 2.93(2H, s), 3.03(3H, s), 5.70(1H, s).

【0075】実施例 46

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-(p-トルエンスルホニルアミノ)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(2.00g, 9.74mmol)およびp-トルエンスルホニルクロリド(2.04g, 10.7mmol)をピリジン(30ml)に溶解し、50℃で1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をクロロホルムに溶解した。これを1N塩酸および飽和食塩水で洗浄後、乾燥し、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、97:3)で精製し、粗結晶をジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶し、目的物2.41g(収率 68.8%)を得た。融点 219-220℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.46(6H, s), 1.80(3H, s), 1.93(3H, s), 2.01(3H, s), 2.43(3H, s), 2.87(2H, s), 5.81(1H, s), 7.24(2H, d, J=8.4Hz), 7.60(2H, d, J=8.4Hz).

【0076】実施例 47

5-エチルアミノ-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

5-アセチルアミノ-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2, 3-ジヒドロベンゾフラン(1.2g, 3.4mmol)と水素化リチウムアルミニウムをテトラヒドロフラン(20ml)中に加え、3時間加熱還流した。反応液は氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後溶媒を留去し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル-酢酸エチル、2:1)で精製し、目的物0.82g(収率 71.2%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.21(3H, t, J=7.2Hz), 1.47(3H, s), 1.98(2H, m), 2.11(3H, s), 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 2.70(2H, m), 2.84(2H, q, J=7.2Hz), 2.85(1H, broad s), 2.90(1H, d, J=14.0Hz), 3.02(1H, d, J=14.0Hz), 6.94(2H, m), 7.12(2H, m).

【0077】実施例 48

5-メチルアミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

5-アミノ-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロフラン(9.00g, 38.6mmol)のテトラヒドロフラン(150ml)溶液に、水素化アルミニウムリチウム(2.93g, 77.2mmol)を氷冷下加え、アルゴン雰囲気下で5時間加熱還流した。反応液を冷却後、水(4.8ml)を加え、ろ過した。ろ液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

ー(ヘキサン-酢酸エチル、9:1)で精製し、塩酸塩にした後エタノール-エーテルから再結晶し、目的物4.03g(収率 40.8%)を得た。融点 205-208℃(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.46(6H, s), 2.08(3H, s), 2.48(6H, s), 2.92(2H, s), 2.98-3.02(3H, m), 10.57(1H, broad s)。

【0078】実施例 49

5-エチルアミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 34.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.45(6H, s), 1.48(3H, t, J=8.4Hz), 2.07(3H, s), 2.47(3H, s), 2.48(3H, s), 2.91(2H, s), 3.35-3.48(2H, m), 10.53(1H, broad s)。

【0079】実施例 50

2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-プロピルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 43.2%。融点 185-187℃(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 0.92(3H, t, J=7.4Hz), 1.45(6H, s), 1.93-2.06(2H, m), 2.07(3H, s), 2.47(3H, s), 2.48(3H, s), 2.91(2H, s), 3.15-3.29(2H, m), 10.54(1H, broad s)。

【0080】実施例 51

5-ブチルアミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 39.7%。融点 158-160℃(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ : 0.86(3H, t, J=7.4Hz), 1.23-1.38(2H, m), 1.45(6H, s), 1.91-2.06(2H, m), 2.07(3H, s), 2.47(3H, s), 2.49(3H, s), 2.91(2H, s), 3.17-3.32(2H, m), 10.57(1H, broad s)。

【0081】実施例 52

5-ベンジルアミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 32.3%。融点 155-157℃(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(6H, s), 2.02(3H, s), 2.10(3H, m), 2.20(3H, s), 2.82(2H, s), 4.56(2H, broad s), 7.19-7.32(5H, m), 10.89(1H, broad s)。

【0082】実施例 53

2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-(2-メチルプロピル)アミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 67.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.10(6H, d, J=6.6Hz), 1.45(6H, s), 2.05(3H, s), 2.44(3H, s), 2.48(3H, s), 2.54-2.80(1H, m), 2.90(2H, s), 2.93-3.04(2H, m), 10.39(1H, broad s)。

【0083】実施例 54

5-アセチルアミノ-4-ジメチルアミノ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5-アセチルアミノ-4-アミノ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(5.30g, 21.3mmol)のジメチルホ

ルムアミド(100ml)溶液に、炭酸カリウム(4.42g, 32.0mmol)およびヨウ化メチル(3.99ml, 63.9mmol)を加え、室温で3時間攪拌した。反応液に水を加え、これを酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、97:3)で精製した後、ジクロロメタン-イソプロピルエーテルから再結晶し、目的物5.52g(収率 93.6%)を得た。融点 186℃。NMR (CDCl₃) δ 1.44(6H, s), 2.09(6H, s), 2.21(3H, s), 2.67(6H, s), 3.09(2H, s), 7.17(1H, broad s)。

【0084】実施例 55

5-アセチルアミノ-2,2,4,7-テトラメチル-6-ジメチルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 93.5%。融点 142-143℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.46(6H, s), 2.04(3H, s), 2.10(3H, s), 2.20(3H, s), 2.78(6H, s), 2.90(2H, s), 7.05(1H, broad s)。

【0085】実施例 56

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-ジメチルアミノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(4.0g, 12.8mmol)のメタノール(20ml)溶液に、50%ジメチルアミン水溶液(20ml)を加え、オートクレーブ中160℃で15時間加熱した。反応液は冷却後水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、95:5)で精製した後、イソプロピルエーテルから再結晶して目的物2.9g(収率 91.2%)を得た。融点 66-67℃。NMR (CDCl₃) δ 1.43(3H, s), 2.07(6H, s), 2.11(3H, s), 2.33(6H, s), 2.50(2H, s), 2.82(1H, d, J=15.4Hz), 3.10(2H, broad s), 3.12(1H, d, J=15.4Hz)。

【0086】実施例 57

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-ピロリジノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(3.0g, 9.6mmol)に、ピロリジン(20ml)を加え、オートクレーブ中160℃で15時間加熱した。反応液は冷却後水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、9:1)で精製し、ヘキサンから再結晶して目的物2.2g(収率 83.5%)を得た。融点 85-86℃(分解)。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(3H, s), 1.72(4H, m), 2.06(6H, s), 2.10(3H, s), 2.45-2.65(4H, m), 2.68(2H, s), 2.81(1H, d, J=15.4Hz), 3.16(1H, d, J=15.4Hz), 3.18(2H, broad s)。

【0087】実施例 58

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-メチルピペラジノ)メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 76.2%。融点76-77℃(イソプロピルエーテル)。NMR (CDCl₃) δ 1.42(3H, s), 2.07(6H, s), 2.09(3H, s), 2.25(3H, s), 2.40(4H, m), 2.48(1H, d, J=14.2Hz), 2.58(1H, d, J=14.2Hz), 2.50-2.80(4H, m), 2.80(1H, d, J=15.4Hz), 3.11(1H, d, J=15.4Hz), 3.25(2H, broad s)。

【0088】実施例 59

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[N-(2-ピペリジノエチル)アミノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 89.2%。融点 102-104℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR(DMSO-d₆) δ 1.44(3H, s), 1.50-1.62(6H, m), 1.73(3H, broad s), 2.06(3H, s), 2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.36-2.48(8H, m), 2.75-2.79(3H, m), 3.13-3.22(1H, m)。

【0089】実施例 60

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(N-フェニルアミノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 35.5%。融点 162-168℃(エタノール-エーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.45(3H, s), 2.00(3H, s), 2.20(3H, s), 2.22(3H, s), 2.90(1H, d, J=16.4Hz), 3.22(1H, d, J=16.4Hz), 3.31(2H, s), 6.61(1H, t, J=7.8Hz), 6.74(2H, d, J=7.8Hz), 7.08(2H, t, J=7.8Hz), 9.78(3H, broad s)。

【0090】実施例 61

5-アミノ-2-(N-ベンジルアミノメチル)-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 64.7%。融点 228-232℃(分解)(エタノール-エーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.48(3H, s), 2.07(3H, s), 2.22(3H, s), 2.23(3H, s), 2.93(1H, d, J=16.2Hz), 3.10(2H, s), 3.41(1H, d, J=16.2Hz), 4.19(2H, s), 7.38-7.42(3H, m), 7.60-7.65(2H, m), 9.70(3H, broad s)。

【0091】実施例 62

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(N-フェネチルアミノメチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 63.1%。融点 178-181℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.52(3H, s), 2.08(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 2.95-3.50(8H, s), 7.22-7.38(5H, m), 9.19 and 9.72(3H, broad s)。

【0092】実施例 63

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[N-(4-フェニルブチル)アミノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 72.6%。融点 201-202℃(エタノール-エーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.50(3H, s), 1.53-1.74(4H, m), 2.07(3H, s), 2.24(6H, s), 2.59(2H, t, J=7.0Hz), 2.91-3.00(3H, m), 3.22(2H, s), 3.43(1H, d, J=15.8Hz), 7.16-7.29(5H, m), 9.08 and 9.88(3H, broad s)。

【0093】実施例 64

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[N-(3-ピリジルメチル)アミノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン三塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 54.6%。融点 208-213℃(分解)(エタノール-エーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.51(3H, s), 2.09(3H, s), 2.23(6H, s), 2.95(1H, d, J=16.0Hz), 3.28(2H, s), 3.50(1H, d, J=16.0Hz), 4.43(2H, s), 7.97(1H, dd, J=5.4Hz, 8.0Hz), 8.74(1H, d, J=8.0Hz), 8.88(1H, d, J=5.4Hz), 9.13(1H, s), 9.93(3H, broad s)。

【0094】実施例 65

5-アミノ-2-(1-イミダゾリル)メチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(3.12g, 10mmol)のトルエン(30ml)懸濁液に、イミダゾール(10.0g, 147mmol)を加え、オートクレーブ中200℃で15時間加熱した。反応液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をメタノール(30ml)に溶かし、6N-水酸化ナトリウム水を加え、1時間加熱還流した。反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、95:5)で精製し、塩酸塩とした後エタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して目的物1.3g(収率 37.8%)を得た。融点278-283℃(分解)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.41(3H, s), 2.08(3H, s), 2.24(6H, s), 3.09(1H, d, J=16.2Hz), 3.23(1H, d, J=16.2Hz), 4.54(2H, s), 7.66(1H, d, J=1.6Hz), 7.73(1H, d, J=1.6Hz), 9.19(1H, s), 10.8(2H, broad s)。

【0095】実施例 66

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペラジノ)メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 18.3%。融点 94-95℃(イソプロピルエーテル)。NMR (CDCl₃) δ 1.45(3H, s), 2.08(6H, s), 2.12(3H, s), 2.55-2.90(8H, m), 2.90-3.50(6H, m), 6.80-7.00(3H, m), 7.25(2H, m)。

【0096】実施例 67

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-フェニルピペラジノ)メチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 57.5%。融点 112-113℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(3H, s), 1.75(4H, m), 2.09(6H, s), 2.13(3H, s), 2.15-2.50(4H, m), 2.54(1H, d, J=14.0Hz), 2.63(1H, d, J=14.0Hz), 2.84(1H, d, J=15.2Hz), 2.99(1H, m), 3.15(1H, d, J=15.2Hz), 3.19(2H, broad s), 7.27(5H, m)。

【0097】実施例 68

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 17.7%。融点 193-196℃(分解)(エタノール-エーテル)。

【0098】実施例 69

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[4-(ジフェニルメチル)ピペラジノメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 17.7%。融点 193-196℃(分解)(エタノール-エーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.50(3H, s), 1.99(6H, s), 2.21(3H, s), 3.03-3.51(12H, m), 5.20(1H, broad s), 7.33-7.45(6H, m), 7.68(4H, broad s)。

【0098】実施例 69

5-アミノ-2-ベンジルオキシメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩
2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.0g, 6.4mmol)にベンジルアルコール(20ml)と水素化ナトリウム(純度60%, 1.0g, 25mmol)を加え、オートクレーブ中180℃で18時間加熱した。反応液は冷却後水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル)で精製し、塩酸塩とした後エタノール-イソプロピルエーテルから結晶化させて目的物0.68g(収率 30.5%)を得た。融点 195-200℃。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.40(3H, s), 2.05(3H, s), 2.22(6H, s), 2.88(1H, d, J=15.8Hz), 3.17(1H, d, J=15.8Hz), 3.51(2H, s), 4.56(2H, s), 7.31(5H, m), 9.71(2H, broad s)。

【0099】実施例 70

5-アミノ-2-メトキシ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩
上記の方法に従って合成した。収率 49.6%。融点 180-182℃(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.37(3H, s), 2.04(3H, s), 2.22(6H, s), 2.85(1H, d, J=16.0Hz), 3.14(1H, d, J=16.0Hz), 3.31(3H, s), 3.43(2H, s), 9.77(2H, broad s)。

【0100】実施例 71

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エトキシメチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩
上記の方法に従って合成した。収率 67.8%。無晶。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.40(3H, s), 2.02(3H, s), 2.21(3H, s), 2.23(3H, s), 2.69(2H, broad s), 2.81-3.44(12H, m), 9.79(2H, broad s)。

【0101】実施例 72

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-フェニルチオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2-プロモメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.0g, 19.2mmol)とチオフェノールのジメチルホルムアミド(50ml)溶液に、水素化ナトリウム(純度60%, 1.0g, 21.1mmol)を加え、アルゴン雰囲気下80℃で1時間かき混ぜた。反応液は冷却後水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル-酢酸エチル, 1:1)で精製した後イソプロピルエーテル-ヘキサンから再結晶して、目的物5.54g(収率 83.3%)を得た。融点 130-131℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(1.5H, s), 1.56(1.5H, s), 2.00(3H,

s), 2.06(1.5H, s), 2.09(1.5H, s), 2.11(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.91(1H, d, J=15.8Hz), 3.23(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.43(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.27(2H, s), 6.74(0.5H, broad s), 6.84(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.15-7.40(5H, m), 7.97(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, 1.4Hz)。

【0102】実施例 73

2-(4-フルオロフェニル)チオメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン
上記の方法に従って合成した。収率 95.6%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.53(1.5H, s), 1.55(1.5H, s), 2.05(3H, s), 2.06(1.5H, s), 2.11(3H, s), 2.14(1.5H, s), 2.91(1H, d, J=15.8Hz), 3.21(2H, s), 3.22(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.25(0.5H, d, J=15.8Hz), 6.74(0.5H, broad s), 6.82(0.5H, d, J=12.2Hz), 6.95(2H, t, J=9.0Hz), 7.36(2H, dd, J=5.2Hz and 9.0Hz), 7.97(0.5H, d, J=12.2Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0103】実施例 74

5-ホルミルアミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン
上記の方法に従って合成した。収率 93.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.51(1.5H, s), 1.53(1.5H, s), 1.99(1.5H, s), 2.01(1.5H, s), 2.03(1.5H, s), 2.07(1.5H, s), 2.10(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.84(0.5H, d, J=15.4Hz), 2.87(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.10(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.11(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.20(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.21(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.22(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.23(0.5H, d, J=15.8Hz), 6.01(0.5H, broad s), 6.15(0.5H, broad s), 6.70(2H, m), 6.81(0.5H, broad s), 6.85(0.5H, broad s), 7.25(2H, m), 7.95(0.5H, d, J=11.8Hz), 8.39(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0104】実施例 75

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(1-メチル-2-イミダゾリル)チオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン
上記の方法に従って合成した。収率 88.6%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.53(1.5H, s), 1.55(1.5H, s), 1.97(1.5H, s), 2.03(1.5H, s), 2.04(1.5H, s), 2.10(3H, s), 2.14(1.5H, s), 2.89(1H, d, J=15.6Hz), 3.18(0.5H, d, J=15.6Hz), 3.24(0.5H, d, J=15.6Hz), 3.47(2H, s), 3.49(1.5H, s), 3.52(1.5H, s), 6.87(1H, m), 6.99(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.00(1H, m), 7.11(0.5H, broad s), 7.95(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.37(0.5H, d, J=1.4Hz)。

【0105】実施例 76

2-(2-ベンゾチアゾリル)チオメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン
上記の方法に従って合成した。収率 88.2%。融点 190-192℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.64(3H, s), 2.00(3H, s), 2.07(1.5H, s), 2.10(1.5H, s), 2.11(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.99(1H, d, J=15.8Hz), 3.27(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.29(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.78(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.79(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.87(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.88(0.5H, d, J=15.4Hz), 6.73(0.5

H, broad s), 6.75(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.20-7.50(2H, m), 7.70-7.85(2H, m), 7.97(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0106】実施例 77

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-ピリジル)チオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 71.6%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.59(1.5H, s), 1.61(1.5H, s), 1.97(3H, s), 2.08(1.5H, s), 2.10(1.5H, s), 2.13(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.98(1H, d, J=16.0Hz), 3.25(0.5H, d, J=16.0Hz), 3.30(0.5H, d, J=16.0Hz), 3.31(2H, s), 7.00(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.05(0.5H, broad s), 7.17(2H, dd, J=1.6Hz and 6.2Hz), 7.98(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.36(2H, dd, J=1.6Hz and 6.2Hz), 8.37(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0107】実施例 78

2-ベンジルチオメチル-5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 83.5%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.49(1.5H, s), 1.50(1.5H, s), 2.08(1.5H, s), 2.12(6H, s), 2.16(1.5H, s), 2.71(1H, d, J=13.4Hz), 2.77(1H, d, J=13.4Hz), 2.86(1H, d, J=15.0Hz), 3.18(1H, d, J=15.0Hz), 3.74(1H, d, J=13.2Hz), 3.18(1H, d, J=13.2Hz), 6.76(0.5H, broad s), 6.87(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.30(5H, m), 7.98(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.4Hz)。

【0108】実施例 79

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-プロピルチオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 93.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.96(3H, t, J=7.4Hz), 1.52(1.5H, s), 1.54(1.5H, s), 1.60(2H, m), 2.08(3H, s), 2.10(1.5H, s), 2.12(1.5H, s), 2.13(1.5H, s), 2.16(1.5H, s), 2.58(2H, dt, J=7.2 and 1.2Hz), 2.82(1H, s), 2.84(1H, s), 2.89(1H, d, J=15.8Hz), 3.22(0.5H, d, J=15.8Hz), 3.24(0.5H, d, J=15.8Hz), 6.77(0.5H, broad s), 6.85(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.97(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0109】実施例 80

5-ホルミルアミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 57.2%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.52(1.5H, s), 1.54(1.5H, s), 2.09(3H, s), 2.11(1.5H, s), 2.12(1.5H, s), 2.13(1.5H, s), 2.16(1.5H, s), 2.29(0.5H, t, J=6.4Hz), 2.35(0.5H, t, J=6.4Hz), 2.80(2H, dt, J=7.2 and 1.2Hz), 2.87(0.5H, s), 2.89(1H, s), 2.91(1H, d, J=15.4Hz), 3.20(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.22(0.5H, d, J=15.4Hz), 3.73(2H, m), 6.78(0.5H, broad s), 6.80(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.97(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.38(0.5H, d, J=1.4Hz)。

【0110】実施例 81

3-[(5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルチオ]プロピオン酸

上記の方法に従って合成した。収率 94.7%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.52(1.5H, s), 1.54(1.5H, s), 2.08(3H, s), 2.09(3H, s), 2.12(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.64(2H, t, J=7.0Hz), 2.86(2H, t, J=7.0Hz), 2.87(2H, s), 2.90(1H, d, J=15.4Hz), 3.22(1H, d, J=15.4Hz), 6.50(0.5H, broad s), 6.95(0.5H, broad s), 7.96(0.5H, broad s), 8.38(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0111】実施例 82

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルフェニルスルホキシド

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-フェニルチオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.3g, 6.7mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、1M-メタ過ヨウ素酸ナトリウム水溶液(20ml)を加えて3時間かき混ぜた。反応液は水で希釈し精製物は酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから結晶化させて目的物1.54g(収率 64.0%)を得た

。融点 112-115℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.62(3H, s), 2.08(3H, s), 2.12(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 2.16(1.5H, s), 2.18(1.5H, s), 3.00-3.40(4H, m), 6.78(1H, m), 7.45-7.70(5H, m), 7.96(0.25H, d, J=12.0Hz), 7.99(0.25H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.25H, d, J=1.4Hz), 8.42(0.25H, d, J=1.4Hz)。

【0112】実施例 83

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルフェニルスルホン

5-ホルミルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-フェニルチオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.1g, 6.2mmol)をメタノール(20ml)に溶かし、2M-メタ過ヨウ素酸ナトリウム水溶液(20ml)を加えて3時間加熱還流した。反応液は水で希釈し精製物は酢酸エチルで抽出した。抽出液は水洗乾燥後、溶媒を留去した。残渣をイソプロピルエーテル-酢酸エチルから結晶化させて目的物1.40g(収率 65.9%)を得た。融点 154-155℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.70(1.5H, s), 1.71(1.5H, s), 1.81(1.5H, s), 1.84(1.5H, s), 2.05(1.5H, s), 2.07(1.5H, s), 2.12(1.5H, s), 2.14(1.5H, s), 3.01(1H, d, J=15.6Hz), 3.56(1H, s), 3.58(1H, s), 3.62(0.5H, d, J=15.6Hz), 3.67(0.5H, d, J=15.6Hz), 6.71(0.5H, broad s), 6.74(0.5H, d, J=12.0Hz), 7.15-7.70(3H, m), 7.89(2H, m), 7.96(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.40(0.5H, d, J=1.6Hz)。

【0113】実施例 84

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(2-フェニルエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン(0.7g, 2.1mmol)のメタノール(3ml)溶液に6N-水酸化ナトリウム水溶液(3ml)を加え、オートクレープ中で18時間200℃に加熱した。反応液を水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出し

た。抽出液を水洗、乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル-酢酸エチル、2:1)で精製した。得られた粗結晶をヘキサンから再結晶して目的物0.32g(収率 54.5%)を得た。融点 45-46℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(3H, s), 2.03(2H, m), 2.07(3H, s), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.76(2H, m), 2.92(1H, d, J=15.4Hz), 3.00(2H, broad s), 3.07(1H, d, J=15.4Hz), 7.10-7.30(5H, m)。

【0114】実施例 85

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-[2-(4-フルオロフェニル)エチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 54.6%。融点 62-63℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(3H, s), 1.98(2H, m), 2.10(3H, s), 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 2.72(2H, m), 2.90(1H, d, J=14.0Hz), 3.00(2H, broad s), 3.05(1H, d, J=14.0Hz), 6.95(2H, m), 7.13(2H, m)。

【0115】実施例 86

メチル 3-[5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル]アクリレート塩酸塩

3-[5-アセチルアミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル]アクリル酸エチルエステル(0.5g, 1.58mmol)をメタノール(5ml)に溶かし、濃塩酸(5ml)を加えて1時間加熱還流した。反応液を冷却して析出した結晶をろ過し、得られた粗結晶をエタノール-イソプロピルエーテルから再結晶して目的物0.35g(収率 74.7%)を得た。融点 225-234℃(分解)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.58(3H, s), 2.11(3H, s), 2.19(3H, s), 2.21(3H, s), 3.12(1H, d, J=15.0Hz), 3.24(1H, d, J=15.0Hz), 3.65(3H, s), 5.93(1H, d, J=16.0Hz), 7.04(1H, d, J=16.0Hz), 9.50(2H, broad s)。

【0116】実施例 87

5-アミノ-2-プロモメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 90.2%。融点 235-245℃(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.53(3H, s), 2.04(3H, s), 2.23(3H, s), 2.24(3H, s), 3.03(1H, d, J=16.0Hz), 3.27(1H, d, J=16.0Hz), 3.77(2H, s), 9.85(2H, broad s)。

【0117】実施例 88

5-アミノ-2-フェニルチオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 94.5%。融点 130-131℃(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.51(3H, s), 1.87(3H, s), 2.19(3H, s), 2.20(3H, s), 2.99(1H, d, J=15.8Hz), 3.22(1H, d, J=15.8Hz), 3.38(2H, s), 7.10-7.40(5H, m), 9.69(2H, broad s)。

【0118】実施例 89

5-アミノ-2-(4-フルオロフェニル)チオメチル-2,4,6,7-

テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 80.9%。融点 204-210℃(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.49(3H, s), 1.84(3H, s), 2.19(3H, s), 2.20(3H, s), 2.98(1H, d, J=15.8Hz), 3.21(1H, d, J=15.8Hz), 3.31(1H, d, J=14.0Hz), 3.39(1H, d, J=14.0Hz), 7.13(2H, t, J=9.0Hz), 7.38(2H, dd, J=9.0 and 5.4Hz), 9.67(2H, broad s)。

【0119】実施例 90

10 5-アミノ-2-(4-ヒドロキシフェニル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 96.2%。融点 230-236℃(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.46(3H, s), 1.91(3H, s), 2.18(6H, s), 2.94(1H, d, J=15.8Hz), 3.20(1H, d, J=15.8Hz), 3.20(2H, s), 6.70(2H, d, J=8.6Hz), 7.19(2H, d, J=8.6Hz), 9.45(2H, broad s), 9.56(1H, s)。

【0120】実施例 91

5-アミノ-2-(1-メチルイミダゾール-2-イル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 65.3%。融点 220-225℃(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.50(3H, s), 1.72(3H, s), 2.19(3H, s), 2.24(3H, s), 3.05(1H, d, J=16.2Hz), 3.29(1H, d, J=16.2Hz), 3.50(3H, s), 3.56(1H, d, J=14.6Hz), 3.84(1H, d, J=14.6Hz), 7.71(1H, d, J=1.8Hz), 7.75(1H, d, J=1.8Hz), 10.2(2H, broad s)。

【0121】実施例 92

30 5-アミノ-2-(2-ベンゾチアゾリル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 89.1%。融点 204-208℃(分解)(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.58(3H, s), 1.76(3H, s), 2.16(3H, s), 2.21(3H, s), 3.08(1H, d, J=15.8Hz), 3.28(1H, d, J=15.8Hz), 3.79(1H, d, J=14.6Hz), 3.88(1H, d, J=14.6Hz), 7.37(1H, t, J=7.6Hz), 7.47(1H, t, J=7.6Hz), 7.78(1H, d, J=7.6Hz), 8.01(1H, d, J=7.6Hz), 9.65(2H, broad s)。

【0122】実施例 93

40 5-アミノ-2-ベンジルチオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 74.1%。融点 170-172℃(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.44(3H, s), 2.07(3H, s), 2.23(6H, s), 2.80(2H, s), 2.93(1H, d, J=16.0Hz), 3.13(1H, d, J=16.0Hz), 3.77(1H, d, J=13.8Hz), 3.87(1H, d, J=13.8Hz), 7.29(5H, m), 9.77(2H, broad s)。

【0123】実施例 94

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-(4-ピリジル)チオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 80.4%。融点 96-97℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.58(3H, s), 2.00(3H, s), 2.05(3H, s), 2.06(3H, s), 2.85(2H, broad s), 2.98(1H, d, J=15.6Hz), 3.21(1H, d, J=15.6Hz), 3.25(1H, d, J=14.0Hz), 3.32(1H, d, J=14.0Hz), 7.14(2H, dd, J=4.8 and 2.0Hz), 8.33(2H, dd, J=4.8 and 2.0Hz)。

【0124】実施例 95

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2-プロピルチオメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 74.6%。融点 186-188℃(エタノール-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 0.97(3H, t, J=7.4Hz), 1.40-1.70(2H, m), 1.53(3H, s), 2.09(3H, s), 2.50(6H, s), 2.45-2.60(2H, m), 2.82(2H, s), 2.88(1H, d, J=15.4Hz), 3.28(1H, d, J=15.4Hz), 10.10(2H, broad s)。

【0125】実施例 96

5-アミノ-2-(2-ヒドロキシエチル)チオメチル-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 32.3%。融点 108-109℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.51(3H, s), 2.07(3H, s), 2.08(3H, s), 2.11(3H, s), 2.80(1H, broad s), 2.81(2H, t, J=5.4Hz), 2.82(1H, d, J=15.0Hz), 2.90(1H, d, J=15.0Hz), 2.92(1H, d, J=15.4Hz), 3.19(1H, d, J=15.4Hz), 3.20(2H, broad s), 3.73(2H, t, J=5.4Hz)。

【0126】実施例 97

3-[(5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)メチルチオ]プロピオン酸

上記の方法に従って合成した。収率 77.5%。融点 139-140℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.51(3H, s), 2.07(6H, s), 2.09(3H, s), 2.64(2H, t, J=6.8Hz), 2.80(1H, d, J=14.0Hz), 2.87(1H, d, J=14.0Hz), 2.88(2H, t, J=6.8Hz), 2.91(1H, d, J=15.4Hz), 3.20(1H, d, J=15.4Hz), 4.90(3H, broad s)。

【0127】実施例 98

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル フェニルスルホキシド

上記の方法に従って合成した。収率 21.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.60(1.5H, s), 1.84(1.5H, s), 2.04(1.5H, s), 2.09(4.5H, s), 2.11(3H, s), 2.90-3.45(5.5H, m), 3.69(0.5H, d, J=15.8Hz), 7.48(3H, m), 7.63(2H, m)。

【0128】実施例 99

5-アミノ-2,4,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル フェニルスルホン

上記の方法に従って合成した。収率 91.7%。融点 150-151℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.69(3H, s), 1.81(3H, s), 2.02(3H, s), 2.05(3H, s), 2.99(1H, d, J=15.6Hz), 3.30(2H, broad s), 3.54(2H, s), 3.60(1H, d, J=15.6Hz), 7.40-7.70(3H, m), 7.85(2

H, m)。

【0129】実施例 100

5-アミノ-2,2,6,7-テトラメチル-4-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩上記の方法に従って合成した。収率 79.6%。融点 119-121℃(エタノール-エーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.48(6H, s), 2.20(3H, s), 2.54(3H, s), 3.42(2H, s), 8.61(2H, broad s)。

【0130】実施例 101

5-アミノ-2,2,6,7-テトラメチル-4-ジメチルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン二塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 64.5%。融点 240-244℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.42(6H, s), 2.02(3H, s), 2.18(3H, s), 2.63(6H, s), 3.17(2H, s), 4.94(2H, broad s)。

【0131】実施例 102

5-アミノ-2,2,4,7-テトラメチル-6-ジメチルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 63.2%。融点 236-238℃(エタノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ : 1.41(6H, s), 2.10(3H, s), 2.19(3H, s), 2.72(6H, s), 2.96(2H, s), 9.66(2H, broad s)。

【0132】実施例 103

5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

4-アミノ-2,3,5-トリメチルフェノール 2.0g(13.2ミリモル)、2-メチル-2-プロペノール 1.15g(15.8ミリモル)のジクロロメタン(20ml)溶液に、硫酸 2.0mlを加え、アルゴン雰囲気下 18時間加熱還流した。反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水で弱アルカリ性とし、有機層を分けた。有機層を水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテルで溶出)で精製し、得られた生成物をヘキサンから再結晶して、5-アミノ-2,2,4,6,7-ペンタメチルクマランの結晶 460mg(収率 16.9%)を得た。融点 110~111℃。

NMR (CDCl₃) δ : 1.45 (6H, s), 2.06 (3H, s), 2.09 (3H, s), 2.13 (3H, s), 2.94 (2H, s), 3.26 (2H, broad s)。

【0133】実施例 104

2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-フェニルアミノ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-4-フェニルアミノフェノール(1.40g、4.98mmol)のメタノール(30ml)溶液に、氷冷下、濃塩酸(10ml)を加え、混合物をアルゴン雰囲気下で30分間加熱還流した。反応液を冷却した後重曹水で中和し、酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄した後乾燥、濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルから再結晶し、目的物 0.97g(収率 69.3%)を得た。融点 148-151℃。

35

NMR (CDCl₃) δ 1.49(6H, s), 2.04(3H, s), 2.10(3H, s), 2.12(3H, s), 2.95(2H, s), 5.03(1H, broad s), 6.42-6.48(2H, m), 6.64-6.72(1H, m), 7.08-7.17(2H, m)。

【0134】実施例 105

5-(4-クロロフェニルアミノ)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

実施例104と同様の方法に従って合成した。収率 60.0%。

融点 106-107℃(イソプロピルエーテル-ペンタン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.49(6H, s), 2.02(3H, s), 2.07(3H, s), 2.12(3H, s), 2.95(2H, s), 5.04(1H, broad s), 6.36(2H, d, J= 8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz)。

【0135】実施例 106

5-(4-メトキシフェニルアミノ)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

実施例104と同様の方法に従って合成した。収率 61.2%。融点 117-119℃(イソプロピルエーテル-ペンタン)。

NMR (CDCl₃) δ 1.49(6H, s), 2.04(3H, s), 2.09(3H, s), 2.12(3H, s), 2.95(2H, s), 3.73(3H, s), 4.86(1H, broad s), 6.41(2H, d, J=9.0Hz), 6.73(2H, d, J=9.0Hz)。

【0136】参考例 1

4-アミノ-2, 3, 5-トリメチルフェノール

スルファニル酸 (49.4g, 258mmol) の水(250ml)溶液に、室温でかき混ぜながら固体 Na₂CO₃ (13.7g, 129mmol) を少しずつ加え、反応液が均一な溶液になった後(溶けない場合は少し加温してもよい)、氷冷しNaNO₂ (19.4g, 280mmol) の水(50ml)溶液を加えた(内温10℃以下)。次にこの溶液を滴下ロートに入れ、氷冷下かき混ぜながら濃塩酸(46ml)と氷(100g)の上に約10分間で滴下した(滴下ロートの内温は10℃以下)。滴下終了後、氷冷を続けながら反応液を30分間かき混ぜた。次に機械式攪拌機を備えた別の反応容器に水(250ml)、NaOH(56.8g, 142mmol)及び2, 3, 5-トリメチルフェノール(35.3g, 259mmol)を入れ、窒素気流下かき混ぜながら-10℃から5℃の範囲で先の反応液を滴下した(滴下ロートの内容物の温度が10℃を越えないように適宜氷を加えて冷却。約15分間で滴下)。滴下終了後、反応液を50℃に加温し、Na₂S₂O₄ (11.9g, 68.3mmol)を加えた。続いて反応液を80℃に加温し、更にNa₂S₂O₄ (214.2g, 1.23mol)を5等分して5分間隔で加えた。反応液は30分間、同温度でかき混ぜた後冷却し、析出した結晶をろ取した。得られた結晶を水洗し、乾燥後酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して目的物33.0g(収率 84.2%)を得た。融点 153-154℃。

NMR (CDCl₃) δ 2.11(6H, s), 2.16(3H, s), 3.55(3H, broad s), 6.42(2H, s)。

【0137】参考例 2

4-アミノ-2, 5-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 59.7%。融点 216-220℃(水)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.94(3H, s), 1.97(3H, s), 4.06(2H, bro

36

ad s), 6.33(1H, s), 6.38(1H, s), 8.04(1H, s)。

【0138】参考例 3

4-アミノ-3, 5-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 52.2%。融点 190-191℃(水)。

NMR (DMSO-d₆) δ 2.01(6H, s), 3.90(2H, broad s), 6.28(2H, s), 8.19(1H, s)。

【0139】参考例 4

4-ホルミルアミノ-2, 3, 5-トリメチルフェノール

4-アミノ-2, 3, 5-トリメチルフェノール(100g, 662mmol)をギ酸(500ml)に溶かし、36時間加熱還流した。反応液を氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥した。得られた粗結晶はエタノールから再結晶し、目的物85.9g(収率 72.5%)を得た。融点 219-220℃。

NMR (CDCl₃) δ 2.00(3H, s), 2.03(6H, s), 6.53(1H, s), 8.20(1H, d, J=1.8Hz), 9.06(1H, s), 9.15(1H, broad s)。

【0140】参考例 5

4-ホルミルアミノ-3, 5-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 70.3%。融点 239℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 2.05(6H, s), 6.46(2H, s), 8.19(1H, s), 9.13(1H, broad s), 9.16(1H, s)。

【0141】参考例 6

1-アセトキシ-4-アセチルアミノ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン

4-アミノ-2, 3, 5-トリメチルフェノール(26.5g, 17.5mmol)をピリジン(80ml)に溶かし、かき混ぜながら無水酢酸(53ml, 56.2mmol)を滴下した。反応液を1時間かき混ぜた後、氷水中に注ぎ析出した結晶をろ取した。結晶は水洗、乾燥後酢酸エチルから再結晶して目的物36.5g(収率 88.5%)を得た。融点 174-175℃。

NMR (CDCl₃) δ 2.00-2.25(12H, m), 2.31(3H, s), 6.60-6.90(2H, m)。

【0142】参考例 7

1-アセトキシ-4-アセチルアミノ-2, 3-ジメチルベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 88.3%。融点 155-156℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.19(3H, s), 2.33(2H, s), 6.86(1H, d, J=8.5Hz), 7.05(1H, broad s), 7.37(1H, d, J=8.5Hz)。

【0143】参考例 8

1-アセトキシ-4-アセチルアミノ-2, 5-ジメチルベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 54.9%。融点 177℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 2.12(3H, s), 2.16(3H, s), 2.30(3H, s), 6.81(1H, s), 7.02(1H, broad s), 7.57(1H, s)。

【0144】参考例 9

4-アセチルアミノ-2, 3, 5-トリメチルフェノール

1-アセトキシ-4-アセチルアミノ-2, 3, 5-トリメチルベンゼン(66.0g, 324mmol)のメタノール(300ml)溶液に、炭

37

酸カリウム(27g, 195mmol)の水(150ml)溶液を加え、アルゴン雰囲気下室温で1時間かき混ぜた。反応液に1N-塩酸を加え弱酸性とした後、水で希釈した。析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥後、酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して目的物36.8g(収率 67.9%)を得た。

融点189-190℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.98(3H, s), 1.99(6H, s), 2.01(3H, s), 6.50(1H, s), 8.95(1H, s), 9.00(1H, s)。

【0145】参考例 10

4-アセチルアミノ-2,3-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 40.0%。融点 184-185℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 2.13(3H, s), 2.16(3H, s), 2.18(3H, s), 6.66(1H, d, J=8.5Hz), 7.01(1H, d, J=8.5Hz), 7.22(1H, broad s), 7.29(1H, s)。

【0146】参考例 11

4-アセチルアミノ-2,5-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 92.1%。融点 183℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.97(3H, s), 2.04(6H, s), 6.58(1H, s), 6.91(1H, s), 9.03(2H, s)。

【0147】参考例 12

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチルフェノール(85.5g, 0.48mol)、塩化メタリル(45.3g, 0.5mol)のジメチルホルムアミド(300ml)溶液に炭酸カリウム(74.0g, 0.54mol)を加えてアルゴン雰囲気下80℃で3時間かき混ぜた。反応液は氷水中に注ぎ、析出した結晶をろ取し、水洗、乾燥した。得られた粗結晶はイソプロピルエーテルから再結晶して目的物 80.0g(収率 71.6%)を得た。融点144-145℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.84(3H, m), 2.17(3H, s), 2.19(1.5H, s), 2.22(3H, s), 2.26(1.5H, s), 4.40(1H, s), 4.42(1H, s), 4.99(1H, m), 5.11(1H, broad s), 6.60(1H, s), 6.75(1H, m), 7.98(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.41(0.5H, s)。

【0148】参考例 13

4-アセチルアミノ-2,3,5-トリメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 92.6%。融点 149-150℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.84 and 1.86(3H, s), 2.14(3H, s), 2.16(3H, s), 2.19(3H, s), 2.20(3H, s), 4.38 and 4.32(2H, s), 4.98(1H, m), 5.11(1H, broad s), 6.58 and 6.50(1H, s), 6.60 and 6.72(1H, broad s)。

【0149】参考例 14

2,3,5-トリメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 98.9%。沸点 108-112℃(10mmHg)。

38

NMR (CDCl₃) δ 1.87(3H, s), 2.17(3H, s), 2.26(3H, s), 2.30(3H, s), 4.42(2H, s), 5.00(1H, broad s), 5.15(1H, broad s), 6.55(1H, broad s), 6.64(1H, broad s)。

【0150】参考例 15

4-アセチルアミノ-2,3-ジメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 86.2%。融点 154-156℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.84(3H, s), 2.16(3H, s), 2.19(3H, s), 2.21(3H, s), 4.41(2H, s), 4.98(1H, s), 5.12(1H, s), 6.70(1H, d, J=8.8Hz), 6.89(1H, broad s), 7.20(1H, d, J=8.8Hz)。

【0151】参考例 16

4-アセチルアミノ-2,5-ジメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 84.3%。融点 128-132℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.60 and 2.17(3H, s), 1.84(3H, s), 2.20(6H, s), 4.40(2H, s), 4.98(1H, s), 5.11(1H, s), 6.63(1H, s), 6.80(1H, broad s), 7.28(1H, s)。

【0152】参考例 17

4-ホルミルアミノ-3,5-ジメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 98.4%。融点 128-129℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.77(3H, s), 2.11(6H, s), 4.43(2H, s), 4.95(1H, s), 5.05(1H, s), 6.68(2H, s), 8.22(1H, s), 9.26(1H, s)。

【0153】参考例 18

4-ホルミルアミノ-3,5-ジメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン

上記の方法に従って合成した。収率 98.4%。融点 : 109℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.72(3H, s), 1.76(3H, s), 2.01(3H, s), 2.12(3H, s), 3.32(2H, s), 4.30(1H, s), 4.41(2H, s), 4.66(1H, s), 4.93(1H, s), 5.06(1H, s), 6.73(1H, s), 8.22(1H, s), 9.27(1H, s)。

【0154】参考例 19

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

4-ホルミルアミノ-2,3,5-トリメチル-1-(2-メチル-2-プロペニルオキシ)ベンゼン(80g, 0.34mol)をN,N-ジエチルアニリン(500ml)に溶かし、200℃で3時間加熱した。放冷し、結晶が析出し始めたらヘキサンを加え、析出した結晶をろ取し、目的物75.2g(収率 94.0%)を得た。粗結晶は酢酸エチル-イソプロピルエーテルから再結晶して融点 163-164℃の結晶を得た。

NMR (CDCl₃) δ 1.80(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17(1.5H, s), 2.19(1.5H, s), 2.20(1.5H, s), 2.21(1.5H, s), 3.38(2H, broad s), 4.65(1H, m), 4.88(1H, m), 5.16(0.5H, s), 5.19(0.5H, s), 6.70(1H, m), 7.95(0.5H, d, J=12.0Hz), 8.42(0.5H, d,

J=1.8Hz)。

【0155】参考例 20

4-アセチルアミノ-2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

上記の方法に従って合成した。収率 97.7%。融点 209-210℃(酢酸エチル-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.73(3H, s), 1.94(3H, s), 1.99(6H, s), 2.09(3H, s), 3.33(2H, m), 4.28(1H, broad s), 4.64(1H, broad s), 7.86(1H, broad s), 9.00(1H, s)。

【0156】参考例 21

2,3,5-トリメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

上記の方法に従って合成した。収率 80.6%。沸点 124-126℃(10mmHg)。

NMR (CDCl₃) δ 1.79(3H, s), 2.14(3H, s), 2.24(6H, s), 3.37(2H, s), 4.74(1H, m), 4.88(1H, m), 5.08(1H, s), 6.63(1H, s)。

【0157】参考例 22

4-アセチルアミノ-2,3-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

上記の方法に従って合成した。収率 91.8%。融点: 149-151℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.72(3H, s), 2.12(3H, s), 2.16(3H, s), 2.17(3H, s), 3.32(2H, s), 4.89-4.94(2H, m), 5.39(1H, s), 6.92(1H, broad s), 7.00(1H, s)。

【0158】参考例 23

4-アセチルアミノ-2,5-ジメチル-6-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

上記の方法に従って合成した。収率 98.7%。融点: 183-185℃(ジクロロメタン-イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.79(3H, s), 2.11-2.22(9H, m), 3.38(2H, s), 4.60(1H, s), 4.83(1H, s), 7.11(1H, s)。

【0159】参考例 24

4-ホルミルアミノ-3,5-ジメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

上記の方法に従って合成した。収率 80.8%。融点 207-209℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.71(3H, s), 1.97(3H, s), 2.04(3H, s), 3.25(2H, s), 4.33(1H, s), 4.65(1H, s), 6.55(1H, s), 8.19(1H, s), 9.09(1H, s)。

【0160】参考例 25

2,6-ビス(2-メチル-2-プロペニル)-4-ホルミルアミノ-3,5-ジメチルフェノール

上記の方法に従って合成した。収率 84.2%。融点 169-170℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.72(6H, s), 1.98(6H, s), 3.33(4H, s), 4.28(2H, s), 4.65(2H, s), 7.86(1H, s), 8.20(1H, s), 9.19(1H, s)。

【0161】参考例 26

2-ブromo-3,5,6-トリメチルアニソール

t-ブチルアミン (73g, 1.0mol)のトルエン(1l)溶液を-20~30℃に冷却し、かき混ぜながら臭素(79.9g, 0.5mol)を約10分間で滴下した。次に反応液を-70~-75℃に冷却し、2,3,5-トリメチルフェノール(68g, 0.5mol)を最少量の塩化メチレンに溶かして滴下した。反応液は30分間同温度で、続いて3時間室温でかき混ぜた後、水で洗浄し、乾燥後濃縮した。別の反応器内に水素化ナトリウム(含有率60%, 22g, 0.55mol)を入れヘキサンで2~3回洗った後ジメチルホルムアミド(500ml)を加え、アルゴン雰囲気下、氷冷しながら先の濃縮残渣のジメチルホルムアミド(50ml)溶液を滴下した。反応液は30分間かき混ぜ、続いてヨードメタン(34.2ml, 0.55mol)を滴下し、さらに1時間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、生成物をイソプロピルエーテルで抽出し、抽出液は、水洗、乾燥後濃縮した。濃縮残渣を減圧で蒸留して、沸点が130~135℃(10mmHg)の留分を集めると、目的物32.3g(収率28.6%)が得られた。

NMR (CDCl₃) δ 2.20(3H, s), 2.21(3H, s), 2.34(3H, s), 3.76(3H, s), 6.83(1H, s)。

20 【0162】参考例 27

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-フェニル-2-メチルプロパノール

2-ブromo-3,5,6-トリメチルアニソール(3.0g, 13.1mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液を-78℃に冷却し、n-ブチルリチウム(1.6Mヘキサン溶液, 8.2ml, 13.1mmol)を滴下した。反応液を同温度で15分間かき混ぜ、次にイソブチリルベンゼン(1.94g, 13.1mmol)のテトラヒドロフラン(5ml)溶液を滴下し、室温でさらに30分間かき混ぜた。反応液を水で希釈し、生成物をイソプロピルエーテルで抽出した。抽出液は水洗、乾燥後、濃縮し、残渣をヘキサンから結晶化させて、目的物3.13g(収率80.2%)を得た。融点 80-81℃。

NMR (CDCl₃) δ 0.88(3H, d, J=6.6Hz), 1.05(3H, d, J=6.4Hz), 2.07(3H, s), 2.18(3H, s), 2.58(3H, s), 2.82(1H, qq, J=6.4Hz and 6.6Hz), 2.90(3H, s), 6.18(1H, broad s), 6.75(1H, s), 7.10-7.30(3H, m), 7.40-7.50(2H, m)。

【0163】参考例 28

1-(4-フルオロフェニル)-1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2-メチルプロパノール

40 上記の方法に従って合成した。収率 97.9%。融点 102-103℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.88(3H, d, J=6.6Hz), 1.02(3H, d, J=6.4Hz), 2.08(3H, s), 2.19(3H, s), 2.53(3H, s), 2.80(1H, qq, J=6.4Hz and 6.6Hz), 2.97(3H, s), 6.23(1H, broad s), 6.75(1H, s), 6.95(2H, t, J=8.8Hz), 7.40(2H, dd, J=8.8 and 5.4Hz)。

【0164】参考例 29

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-(4-メチルフェニル)-2-メチルプロパノール

50 上記の方法に従って合成した。収率 80.6%。融点 103-104℃(ヘキサン)。

04℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.89(3H, d, J=6.6Hz), 1.03(3H, d, J=6.4Hz), 2.09(3H, s), 2.19(3H, s), 2.30(3H, s), 2.56(3H, s), 2.82(1H, qq, J=6.4Hz and 6.6Hz), 2.95(3H, s), 6.18(1H, broad s), 6.75(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.2Hz), 7.32(2H, d, J=8.2Hz)。

【0165】参考例 30

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-(4-プロピルフェニル)-2-メチルプロパノール

上記の方法に従って合成した。収率 74.6%。融点 59-60℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.87(3H, t, J=6.4Hz), 0.90(3H, d, J=6.6Hz), 1.03(3H, d, J=6.4Hz), 1.60(2H, sextet, 6.4Hz), 2.08(3H, s), 2.18(3H, s), 2.54(2H, t, J=6.4Hz), 2.56(3H, s), 2.84(1H, qq, J=6.6 and 6.4Hz), 2.93(3H, s), 6.15(1H, broad s), 7.06(2H, d, J=8.4Hz), 7.33(2H, d, J=8.4Hz)。

【0166】参考例 31

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-(4-ペンチルフェニル)-2-メチルプロパノール

上記の方法に従って合成した。収率 75.4%。融点 55-56℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.85(3H, t, J=6.2Hz), 0.90(3H, d, J=6.6Hz), 1.03(3H, d, J=6.6Hz), 1.28(4H, m), 1.56(2H, quintet, J=6.8Hz), 2.08(3H, s), 2.18(3H, s), 2.54(2H, t, J=7.5Hz), 2.55(3H, s), 2.84(1H, septet, J=6.6Hz), 2.92(3H, s), 6.15(1H, broad s), 6.75(1H, s), 7.07(2H, d, J=8.0Hz), 7.34(2H, d, J=8.0Hz)。

【0167】参考例 32

1-(4-イソプロピルフェニル)-1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2-メチルプロパノール

上記の方法に従って合成した。収率 65.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.91(3H, d, J=6.6Hz), 1.02(3H, d, J=6.6Hz), 1.20(6H, d, J=7.0Hz), 2.08(3H, s), 2.17(3H, s), 2.54(3H, s), 2.84(1H, septet, J=6.6Hz), 2.93(3H, s), 2.96(1H, septet, J=7.0Hz), 6.16(1H, broad s), 6.74(1H, s), 7.10(2H, d, J=8.4Hz), 7.90(2H, d, J=8.4Hz)。

【0168】参考例 33

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-(3-ピリジル)-2-メチルプロパノール

上記の方法に従って合成した。収率 68.9%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.93(3H, d, J=6.6Hz), 1.03(3H, d, J=6.6Hz), 2.09(3H, s), 2.19(3H, s), 2.51(3H, s), 2.90(1H, septet, J=6.6Hz), 3.05(3H, s), 6.29(1H, broad s), 6.76(1H, s), 7.22(1H, dd, J=4.8Hz and 8.0Hz), 7.79(1H, dt, J=2.0Hz and 8.0Hz), 8.43(1H, dd, J=2.0Hz and 4.8Hz), 8.70(1H, d, J=2.0Hz)。

【0169】参考例 34

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチル)-1-(4-ジメチルアミノフェニル)-2-メチルプロパノール

上記の方法に従って合成した。収率 59.1%。融点 95-97

℃(ヘキサン)。

NMR (CDCl₃) δ 0.93(3H, d, J=6.6Hz), 1.00(3H, d, J=6.4Hz), 2.08(3H, s), 2.18(3H, s), 2.53(3H, s), 2.82(1H, qq, J=6.4Hz and 6.6Hz), 2.90(6H, s), 2.99(3H, s), 6.12(1H, broad s), 6.66(2H, d, J=9.0Hz), 6.74(1H, s), 7.28(2H, d, J=9.0Hz)。

【0170】参考例 35

3-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-2,4-ジメチルペンタン-3-オール

上記の方法に従って合成した。収率 11.6%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.78(6H, d, J=6.6Hz), 1.03(6H, d, J=6.6Hz), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 2.42(3H, s), 2.45(2H, septet, J=6.6Hz), 3.73(3H, s), 6.75(1H, s), 6.88(1H, s)。

【0171】参考例 36

5-アセチルアミノ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

実施例 3の方法に従って合成した。収率 71.9%。融点 163-164℃(エタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.45(6H, s), 2.10(3H, s), 2.11(3H, s), 2.17(3H, s), 2.98(2H, s), 7.00(1H, s), 7.33(1H, broad s)。

【0172】参考例 37

5-アセチルアミノ-2,2,4,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 67.3%。融点 161-162℃(イソプロピルエーテル)。

NMR (CDCl₃) δ 1.47(6H, s), 2.06(3H, s), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.93(2H, s), 6.81(1H, broad s), 6.95(1H, s)。

【0173】参考例 38

5-アミノ-2,2,4,6-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 43.0%。融点: 215-217℃(イソプロパノール)。

NMR (DMSO-d₆) δ 1.40(6H, s), 2.22(3H, s), 2.29(3H, s), 2.94(2H, s), 6.49(1H, s), 9.58(2H, broad s)。

【0174】参考例 39

5-アミノ-2,2,6,7-テトラメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン塩酸塩

上記の方法に従って合成した。収率 38.7%。融点 235-238℃(エタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.45(6H, s), 2.13(3H, s), 2.40(3H, s), 2.97(2H, s), 7.27(2H, s), 10.23(2H, broad s)。

【0175】参考例 40

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

1-(2-メトキシ-3,4,6-トリメチルフェニル)-1-フェニル-2-メチルプロパノール(3.1g, 10.4mmol)を48%臭化水素酸(20ml)に懸濁し、18時間加熱還流した。生成物はイソプロピルエーテルで抽出し、水洗、乾燥後濃縮した。残渣をエタノールから結晶化させ、目的物2.43g(収率 87.8%)を得た。融点 86-87℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.02(3H, s), 1.51(3H, s), 1.84(3H, s), 2.15(3H, s), 2.24(3H, s), 4.13(1H, s), 6.49(1H, s), 6.70-7.40(5H, m)。

【0176】参考例 41

3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 83.5%。融点 109-110℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.02(3H, s), 1.49(3H, s), 1.83(3H, s), 2.14(3H, s), 2.24(3H, s), 4.10(1H, s), 6.49(1H, s), 6.60-7.20(4H, m)。

【0177】参考例 42

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 87.7%。融点 117-118℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.02(3H, s), 1.50(3H, s), 1.85(3H, s), 2.15(3H, s), 2.24(3H, s), 2.31(3H, s), 4.10(1H, s), 6.49(1H, s), 6.50-7.20(4H, m)。

【0178】参考例 43

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-プロピルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 84.9%。融点 69-70℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 0.90(3H, t, J=7.2Hz), 1.02(3H, s), 1.50(3H, s), 1.61(2H, sextet, J=8.0Hz), 1.84(3H, s), 2.15(3H, s), 2.24(3H, s), 2.55(2H, t, J=8.0Hz), 4.10(1H, s), 6.49(1H, s), 6.60-7.20(4H, m)。

【0179】参考例 44

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-ペンチルフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 70.7%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.88(3H, t, J=4.6Hz), 1.03(3H, s), 1.30(4H, m), 1.50(3H, s), 1.56(2H, m), 1.85(3H, s), 2.15(3H, s), 2.24(3H, s), 2.56(2H, t, J=8.0Hz), 4.10(1H, s), 6.45(1H, s), 6.60-7.20(4H, m)。

【0180】参考例 45

3-(4-イソプロピルフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 65.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.02(3H, s), 1.21(6H, d, J=7.0Hz), 1.49(3H, s), 1.84(3H, s), 2.14(3H, s), 2.24(3H, s), 2.95(1H, septet, J=7.0Hz), 4.09(1H, s), 6.48(1H, s), 6.70-7.20(4H, m)。

【0181】参考例 46

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(3-ピリジル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 77.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.05(3H, s), 1.53(3H, s), 1.84(3H, s), 2.14(3H, s), 2.24(3H, s), 4.14(1H, s), 6.50(1H, s), 7.18(2H,

m), 8.35(1H, m), 8.48(1H, t, J=3.2Hz)。

【0182】参考例 47

2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-(4-ジメチルアミノフェニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 88.1%。融点 124-125℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.03(3H, s), 1.48(3H, s), 1.85(3H, s), 2.14(3H, s), 2.23(3H, s), 2.91(6H, s), 4.04(1H, s), 6.47(1H, s), 6.55-7.00(4H, m)。

【0183】参考例 48

3-(4-イソプロピル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 88.2%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.73(3H, d, J=6.8Hz), 0.98(3H, d, J=7.2Hz), 1.21(3H, s), 1.57(3H, s), 2.06(3H, s), 2.10(1H, m), 2.20(3H, s), 2.22(3H, s), 2.73(1H, d, J=2.8Hz), 6.49(1H, s)。

【0184】参考例 49

2,2,4,5,6-ペンタメチル-7-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

20 無水酢酸(5ml)と酢酸(5ml)の混合液を冷却し、かき混ぜながら注意深く硝酸(5ml)を加えた。次に2,2,4,5,6-ペンタメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(2.9g, 13.9mmol)の無水酢酸(5ml)溶液を滴下し30分間かき混ぜた。反応液を氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-イソプロピルエーテル, 9:1)で精製し、メタノールから結晶化させて目的物0.35g(収率 9.8%)を得た。融点 100-101℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.51(6H, s), 2.14(3H, s), 2.17(3H, s), 2.24(3H, s), 2.99(2H, s)。

【0185】参考例 50

2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-ニトロ-3-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

無水酢酸(3ml)と酢酸(3ml)の混合液を冷却し、かき混ぜながら注意深く硝酸(3ml)を加えた。次に2,2,4,6,7-ペンタメチル-3-フェニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(3.7g, 13.9mmol)の無水酢酸(3ml)溶液を滴下し30分間かき混ぜた。反応液を氷水中に注ぎ、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液は飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-イソプロピルエーテル, 9:1)で精製し、メタノールから結晶化させて目的物2.08g(収率 48.1%)を得た。融点 155-156℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.04(3H, s), 1.52(3H, s), 1.83(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 4.15(1H, s), 6.85(2H, m), 7.26(3H, m)。

【0186】参考例 51

3-(4-フルオロフェニル)-2,2,4,6,7-ペンタメチル-5-ニトロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 66.3%。融点 94-95℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.04(3H, s), 1.50(3H, s), 1.84(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 4.14(1H, s), 6.50-7.20(4H, m)。

【0187】参考例 52

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-メチルフェニル)-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 56.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.05(3H, s), 1.50(3H, s), 1.84(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.32(3H, s), 4.11(1H, s), 6.50-7.20(4H, m)。

【0188】参考例 53

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-ニトロ-3-(4-プロピルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 65.8%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.91(3H, t, J=7.4Hz), 1.04(3H, s), 1.50(3H, s), 1.61(2H, sextet, J=7.4Hz), 1.84(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.55(2H, t, J=7.4Hz), 4.12(1H, s), 6.50-7.20(4H, m)。

【0189】参考例 54

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-ニトロ-3-(4-ベンチルフェニル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 76.4%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.89(3H, t, J=6.6Hz), 1.04(3H, s), 1.30(4H, m), 1.50(3H, s), 1.59(2H, m), 1.84(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.56(2H, t, J=7.8Hz), 4.11(1H, s), 5.50-7.20(4H, m)。

【0190】参考例 55

3-(4-イソプロピルフェニル)-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 48.0%。融点 109-110℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.04(3H, s), 1.22(6H, d, J=6.8Hz), 1.50(3H, s), 1.84(3H, s), 2.18(3H, s), 2.20(3H, s), 2.87(1H, septet, J=6.8Hz), 4.12(1H, s), 6.60-7.20(4H, m)。

【0191】参考例 56

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-ニトロ-3-(3-ピリジル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 60.7%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.07(3H, s), 1.54(3H, s), 1.84(3H, s), 2.19(3H, s), 2.21(3H, s), 4.18(1H, s), 7.05-7.35(2H, m), 8.25-8.60(2H, m)。

【0192】参考例 57

2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-3-(4-ジメチルアミノ-3-ニトロフェニル)-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 24.2%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.13(3H, s), 1.51(3H, s), 1.91(3H, s), 2.19(3H, s), 2.21(3H, s), 2.81(6H, s), 4.12(1H, s), 7.00-7.80(3H, m)。

【0193】参考例 58

3-イソプロピル-2, 2, 4, 6, 7-ペンタメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 62.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 0.72(3H, d, J=7.0Hz), 0.98(3H, d, J=7.2Hz), 1.23(3H, s), 1.59(3H, s), 2.09(1H, m), 2.10(3H, s), 2.16(3H, s), 2.21(3H, s), 2.78(1H, d, J=2.8Hz)。

【0194】参考例 59

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2-ピペリジノメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 62.8%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.60(6H, m), 1.42(3H, s), 2.08(3H, s), 2.14(6H, s), 2.50(6H, m), 2.78(1H, d, J=15.6Hz), 3.18(1H, d, J=15.6Hz)。

【0195】参考例 60

2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-モルフォリノメチル-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 59.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(3H, s), 2.07(3H, s), 2.15(6H, s), 2.57(6H, m), 2.80(1H, d, J=15.6Hz), 3.21(1H, d, J=15.6Hz), 3.66(4H, t, J=4.4Hz)。

【0196】参考例 61

2, 4, 6, 7-テトラメチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-5-ニトロ-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 53.0%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(3H, s), 1.62(2H, m), 2.10(3H, s), 2.13(3H, s), 2.15(3H, s), 2.24(6H, s), 2.40(2H, m), 2.87(1H, d, J=15.6Hz), 3.06(1H, d, J=15.6Hz)。

【0197】参考例 62

2, 4, 6, 7-テトラメチル-5-ニトロ-2-(2-ピペリジノエチル)-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 46.3%。融点 247-250℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.50(3H, s), 1.90(2H, m), 2.08(3H, s), 2.13(3H, s), 2.14(3H, s), 2.18(4H, m), 2.40(2H, m), 2.64(2H, m), 2.97(1H, d, J=15.6Hz), 3.07(2H, m), 3.17(1H, d, J=15.6Hz), 3.55(2H, m)。

【0198】参考例 63

2, 2, 4, 5, 6-ペンタメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

3, 4, 5-トリメチルフェノール(5.0g, 36.7mmol)、2-メチル-2-プロパノール(3.2g, 44.0mmol)をギ酸(50ml)中に加え、3時間加熱還流した。反応液はイソプロピルエーテルで希釈し、水及び飽和炭酸水素ナトリウム水で洗浄し、乾燥後濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-イソプロピルエーテル、97:3)で精製して、目的物2.9g(41.5%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.45(6H, s), 2.09(3H, s), 2.14(3H, s), 2.23(3H, s), 2.93(2H, s), 6.44(1H, s)。

【0199】参考例 64

5-プロモ-2-プロモメチル-2, 4, 6, 7-テトラメチル-2, 3-ジヒドロベンゾフラン

実施例29の方法に従って合成した。収率 67.7%。融点 60-61℃(メタノール)。

NMR (CDCl₃) δ 1.61(3H, s), 2.15(3H, s), 2.27(3H, s), 2.35(3H, s), 2.67(1H, d, J=15.6Hz), 3.33(1H, d, J=15.6Hz), 3.51(2H, s)。

【0200】参考例 65

2-ブロモメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

5-ブロモ-2-ブロモメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(12.4g, 35.6mmol)のエタノール 10 (100ml)溶液にトリエチルアミン(5.0ml, 35.6mmol)を加え、5%-パラジウム炭素(5g)上、水素雰囲気下で接触水素化分解反応を行った。反応終了後、触媒をろ去し、ろ液を濃縮した。残渣をイソプロピルエーテルに溶かし、水洗、乾燥後溶媒を留去した。残渣をメタノールから結晶化させて目的物8.84g(収率 92.2%)を得た。融点 39-40℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.63(3H, s), 2.08(3H, s), 2.17(3H, s), 2.21(3H, s), 2.92(1H, d, J=15.8Hz), 3.26(1H, d, J=15.8Hz), 3.48(1H, d, J=15.6Hz), 3.58(1H, d, J=15.6Hz), 6.53(1H, s)。

【0201】参考例 66

2,4,6,7-тетрамチル-2-ピペリジノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

実施例57の方法に従って合成した。収率 81.6%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.30-1.60(6H, m), 1.44(3H, s), 2.05(3H, s), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 2.40-2.65(6H, m), 2.76(1H, d, J=15.2Hz), 3.06(1H, d, J=15.2Hz), 6.47(1H, s)。

【0202】参考例 67

2,4,6,7-тетрамチル-2-モルフォリノメチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン 30

上記の方法に従って合成した。収率 99.8%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.44(3H, s), 2.04(3H, s), 2.15(3H, s), 2.19(3H, s), 2.40-2.70(6H, m), 2.79(1H, d, J=15.4Hz), 3.08(1H, d, J=15.4Hz), 3.67(4H, t, J=4.6Hz), 6.48(1H, s)。

【0203】参考例 68

2-シアノメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2-ブロモメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.5g, 18.6mmol)をジメチルスルホキシド(30 ml)に溶かし、シアン化ナトリウム(1.43g, 88mmol)を加えて80℃で18時間かき混ぜた。反応液は水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-イソプロピルエーテル、2:1)で精製した。得られた粗結晶をメタノールから再結晶して目的物4.1g(収率 79.7%)を得た。融点 58-59℃。

NMR (CDCl₃) δ 1.66(3H, s), 2.07(3H, s), 2.16(3H, s), 2.20(3H, s), 2.68(1H, d, J=10.8Hz), 2.75(1H, d, J=10.8Hz), 3.00(1H, d, J=15.8Hz), 3.12(1H, d, J=15.8Hz), 6.54(1H, s)。

s)。

【0204】参考例 69

2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル酢酸

2-シアノメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン(6.9g, 32.1mmol)のメタノール(30ml)溶液に、水酸化ナトリウム(12.0g, 300mmol)の水(30ml)溶液を加えて18時間加熱還流した。反応液は6N-塩酸で弱酸性とし、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮し、残渣を酢酸エチル-ヘキサンから結晶化させて目的物6.0g(収率 79.9%)を得た。融点139-140℃。NMR (DMSO-d₆) δ 1.61(3H, s), 2.07(3H, s), 2.16(3H, s), 2.21(3H, s), 2.78(1H, d, J=10.8Hz), 2.85(1H, d, J=10.8Hz), 2.97(1H, d, J=15.4Hz), 3.21(1H, d, J=15.4Hz), 6.52(1H, s), 8.50(1H, broad s)。

【0205】参考例 70

N,N-ジメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルアセトアミド

2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル酢酸(3.0g, 12.8mmol)のジメチルホルムアミド(30ml)溶液に1-ヒドロキシ-1H-ベンゾトリアゾール 1水和物(HOBT)(2.1g, 14.1mmol)と1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩(WSC)(3.7g, 19.2mmol)を加え、室温で1時間かき混ぜた。次に50%ジメチルアミン水溶液(3ml)を加え、さらに30分間かき混ぜた。反応液は水で希釈し、生成物を酢酸エチルで抽出した。抽出液を水洗、乾燥後濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(イソプロピルエーテル)で精製して目的物3.1g(収率 92.6%)を得た。油状。NMR (CDCl₃) δ 1.59(3H, s), 2.07(3H, s), 2.14(3H, s), 2.20(3H, s), 2.77(1H, d, J=15.0Hz), 2.88(1H, d, J=15.0Hz), 2.94(3H, s), 3.00(1H, d, J=15.8Hz), 3.03(3H, s), 3.27(1H, d, J=15.8Hz), 6.50(1H, s)。

【0206】参考例 71

(2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イル)アセチル-1-ピペリジン

上記の方法に従って合成した。収率 90.7%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.55(3H, s), 1.60(6H, m), 2.06(3H, s), 2.13(3H, s), 2.19(3H, s), 2.78(1H, d, J=14.8Hz), 2.90(1H, d, J=14.8Hz), 2.97(1H, d, J=15.8Hz), 3.24(1H, d, J=15.8Hz), 3.40-3.60(4H, m), 6.50(1H, s)。

【0207】参考例 72

2,4,6,7-тетрамチル-2-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-2,3-ジヒドロベンゾフラン

N,N-ジメチル-2,4,6,7-тетрамチル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-2-イルアセトアミド(3.1g, 11.9mmol)をテトラヒドロフラン(50ml)に溶かし、冷却しながら水素化アルミニウムリチウム(0.45g)を少しずつ加えた。反応液は30分間室温でかき混ぜた後、氷水中に注いだ。生成物を酢酸エチルで抽出し、抽出液は水洗乾燥後、濃縮し

た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(クロロホルム-メタノール、95:5)で精製し、目的物2.2g(収率 81.6%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.42(3H, s), 1.90(2H, m), 2.06(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 2.23(6H, s), 2.40(2H, m), 2.82(1H, d, J=15.4Hz), 3.00(1H, d, J=15.4Hz), 6.47(1H, s)。

【0208】参考例 73

2,4,6,7-テトラメチル-2-(2-ピペリジノエチル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン

上記の方法に従って合成した。収率 74.9%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.42(3H, s), 1.30-1.60(6H, m), 1.90(2H, m), 2.05(3H, s), 2.12(3H, s), 2.21(3H, s), 2.40-2.60(6H, m), 2.82(1H, d, J=15.8Hz), 3.00(1H, d, J=15.8Hz), 6.47(1H, s)。

【0209】参考例 74

4-(4-クロロフェニルミノ)-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン
ピリジン(7.13ml, 88.2mmol)の1,2-ジクロロエタン(40ml)溶液に、四塩化チタン(2.42ml, 22.1mmol)を滴下し、滴下終了後反応液をアルゴン雰囲気下にて20分間加熱還流した。反応液を冷却した後、これに3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-1,4-ベンゾキノ(3.00g, 14.7mmol)およびp-クロロアニリン(5.62g, 44.1mmol)の1,2-ジクロロエタン(20ml)溶液を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90℃で45分間撹拌した。反応液を冷却した後、セライトろ過し、ろ液を飽和食塩水で洗浄後、乾燥、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、93:7)で精製し、目的物4.43g(収率 96.0%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.53-2.20(12H, m), 3.21(2H, s), 4.51(1H, s), 4.74(1H, s), 6.68(2H, d, J=8.8Hz), 7.30(2H, d, J=8.8Hz)。

【0210】参考例 75

4-(4-メトキシフェニルイミノ)-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン

参考例74と同様の方法に従って合成した。収率 19.1%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.50-1.60(3H, m), 1.77(3H, broad s), 1.95-2.03(3H, m), 2.25(3H, broad s), 3.16-3.25(2H, m), 3.82(3H, s), 4.46-4.58(1H, m), 4.74(1H, broad s), 6.72(2H, d, J=9.0Hz), 6.88(2H, d, J=9.0Hz)。

【0211】参考例 76

4-(4-クロロフェニルアミノ)-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

4-(4-クロロフェニルイミノ)-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-2,5-シクロヘキサジエン-1-オン(4.40g, 14.0mmol)のテトラヒドロフラン(20ml)溶液に、ハイドロサルファイトナトリウム(24.4g, 0.14mol)の水(50ml)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。有機層

を分取した後、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液と有機層を合わせ、これを水洗、乾燥した後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、95:5)で精製し、目的物4.30g(収率 97.2%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.80(3H, s), 2.11(3H, s), 2.12(3H, s), 2.19(3H, s), 3.40(2H, s), 4.68(1H, s), 4.87(1H, s), 5.04(1H, s), 5.14(1H, broad s), 6.34(2H, d, J=8.8Hz), 7.06(2H, d, J=8.8Hz)。

10 【0212】参考例 77

4-(4-メトキシフェニルアミノ)-3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)フェノール

参考例74と同様の方法に従って合成した。収率 98.2%。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.80(3H, s), 2.14(6H, s), 2.19(3H, s), 3.40(2H, s), 3.73(3H, s), 4.69(1H, s), 4.85-5.05(3H, m), 6.38(2H, d, J=8.8Hz), 6.73(2H, d, J=8.8Hz)。

【0213】参考例 78

3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-4-フェニルアミノフェノール

ピリジン(7.60ml, 93.6mmol)の1,2-ジクロロエタン(40ml)溶液に、四塩化チタン(2.58ml, 23.4mmol)を滴下し、滴下終了後反応液をアルゴン雰囲気下にて30分間加熱還流した。反応液を冷却した後、これに3,5,6-トリメチル-2-(2-メチル-2-プロペニル)-1,4-ベンゾキノ(2.40g, 11.7mmol)およびアニリン(3.35ml, 35.1mmol)の1,2-ジクロロエタン(5ml)溶液を加え、混合物をアルゴン雰囲気下、90℃で2時間撹拌した。反応液を冷却した後、セライトろ過し、ろ液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、98:2)で精製した。得られた化合物のテトラヒドロフラン(10ml)溶液に、ハイドロサルファイトナトリウム(12g, 69mmol)の水(30ml)溶液を加え、室温で30分間撹拌した。有機層を分取した後、水層を酢酸エチルで抽出した。抽出液と有機層を合わせ、これを水洗、乾燥後、溶媒を減圧下留去した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(ヘキサン-酢酸エチル、95:5)で精製し、目的物1.41g(収率 42.8%)を得た。油状。

NMR (CDCl₃) δ 1.80(3H, s), 2.14(6H, s), 2.19(3H, s), 3.41(2H, s), 4.69(1H, s), 4.87(1H, s), 5.03(1H, s), 5.11(1H, broad s), 6.42(2H, d, J=7.4Hz), 6.68(1H, t, J=7.4Hz), 7.13(2H, t, J=7.4Hz)。

【0214】試験例 1

塩化第1鉄マウス脊髄くも膜下腔内投与による行動変化に対する薬物の作用 1群10匹の5週令雄性S I c: I C Rマウスを使用した。50mM塩化第1鉄を溶解した生理的食塩水5μl/マウスを第6腰椎から第1仙髄のくも膜下腔内に注入した後、15分から1時間まで行動観察を行い、行動変化の評点は以下の基準で行った。

50 評点 行動変化

0点: 正常

1点: 下肢、下腹部をしきりに嘔む。

2点: a) 激しく時には転げ回りながら下半身を嘔む。

b) 外部刺激に対する過敏反応が認められ、攻撃的になる。

c) 振顫が起こる。

以上3つの反応のいずれかが認められる。

3点: 間代性痙攣が認められる。

4点: 強直性痙攣が認められる。もしくは片側または両*

*側肢の麻痺が認められる。

5点: 死亡する。

以上の基準で評価した点数をもとに抑制率で示した。被験化合物は塩化第1鉄投与30分間に経口投与した。化合物[I]をそれぞれ100mg/kg経口投与したときの平均スコアおよびそれぞれの抑制率を表1に示す。

【表1】

化合物 実施例No.	平均スコア		抑制率 (%)
	100mg/kg 投与	生理食塩水 投与	
103	0.1	4.9	98.0
1	1.2	4.6	73.9
84	0.5	4.6	89.1
47	1.0	4.9	79.6
85	0.6	4.6	87.0

以上の結果から、本発明化合物は塩化第1鉄による過酸化脂質生成に伴う中枢神経系障害の抑制作用がすぐれていることがわかる。

【0215】

【発明の効果】本発明化合物[I]は、前記試験例でも示

されるように過酸化脂質生成抑制作用(抗酸化作用)、リポキシゲナーゼおよびHHTの生成阻害または抑制作用等を有し、循環器系疾患、炎症、アレルギー疾患等の治療や予防のための医薬として有用である。

フロントページの続き

(51) Int. Cl.⁵

識別記号

片内整理番号

F I

技術表示箇所

C 0 7 D 307/79

307/80

307/82

405/04

2 1 3

8829-4C

405/06

2 1 1

8829-4C

2 3 3

8829-4C

405/12

2 1 3

8829-4C

2 3 3

8829-4C

417/12

3 0 7

9051-4C